



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA MATOS TORGO GONÇALVES

Fisiopatologia da Polipose Nasal

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR CELSO PEREIRA

DR^a GRAÇA LOUREIRO

FEVEREIRO/2021

FISIOPATOLOGIA DA POLIPOSE NASAL

Artigo de revisão narrativa

Trabalho final do 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina, com vista à atribuição do grau de Mestre em Medicina

Aluna

Ana Matos Torgo Gonçalves

Aluna do 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Orientador

Professor Doutor Celso Pereira

Professor Auxiliar Convidado da Unidade Curricular de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal – Azinhaga de Santa Comba, 3000-354, Coimbra

Coorientadora

Doutora Graça Loureiro

Imunoalergologia, Assistente Graduada do Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal – Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075, Coimbra

Índice

| | |
|---|-----------|
| RESUMO | 4 |
| ABSTRACT | 6 |
| LISTA DE ABREVIATURAS | 8 |
| INTRODUÇÃO | 10 |
| MATERIAIS E MÉTODOS | 13 |
| RESULTADOS | 14 |
| 1. Conceitos gerais | 14 |
| 1.1 Definição | 14 |
| 1.2 Prevalência | 14 |
| 1.3 Histopatologia | 15 |
| 2. Etiologia e doenças associadas | 16 |
| 2.1 Polipose difusa | 17 |
| 2.2 Polipose secundária a doença sistémica | 20 |
| 2.3 Polipose e Imunodeficiências primárias | 21 |
| 2.4 Polipose localizada | 22 |
| 3. Fisiopatologia | 22 |
| 3.1 Agentes infecciosos | 22 |
| 3.2 Desconformidades na imunidade inata | 26 |
| 3.3 Perfil de quimiocinas e citocinas | 29 |
| 3.4 Células efetoras da imunidade inata | 33 |
| 3.5 Imunidade adaptativa | 35 |
| 3.6 <i>Remodelling</i> | 36 |
| 3.7 Patogénese da DREA | 39 |
| 3.8 Outros mecanismos | 39 |
| 4. Enquadramento diagnóstico e biomarcadores | 40 |
| 4.1 História Clínica | 40 |
| 4.2 Exame objetivo | 41 |
| 4.3 Exames complementares de diagnóstico | 41 |
| 4.4 Outros exames | 43 |

| | | |
|-----------|-----------------------------------|-----------|
| 4.5 | Biomarcadores | 43 |
| 5. | Enquadramento terapêutico | 47 |
| 5.1 | Tratamento médico | 48 |
| 5.2 | Tratamento cirúrgico | 50 |
| 5.3 | Dessensibilização oral à aspirina | 51 |
| 5.4 | Imunoterapia | 52 |
| 5.5 | Agentes biológicos | 52 |
| 5.6 | Imunomoduladores | 55 |
| 5.7 | Outras futuras abordagens | 56 |
| 5.8 | Algoritmo de tratamento | 56 |
| | DISCUSSÃO E CONCLUSÃO | 59 |
| | AGRADECIMENTOS | 61 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 62 |

RESUMO

Introdução: A polipose nasal é uma doença inflamatória crónica, caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos pólipos benignos na mucosa nasossinusal, sendo que estes localizam-se, preferencialmente, no meato médio ou ao longo de toda a cavidade nasal. Estes apresentam uma alta prevalência e são responsáveis pelo acréscimo de gravidade clínica em patologia nasal pré-existente e pela sua marcada incapacidade funcional. Os mecanismos fisiopatológicos não estão completamente esclarecidos, mas existem múltiplas vias inflamatórias que explicam o desenvolvimento da polipose nasal, a sua persistência e recidiva.

Objetivo: Pretende-se elaborar uma revisão da literatura médica, atualizada, relativamente à fisiopatologia da polipose nasal. Assim, pretende-se elencar os diferentes mecanismos fisiopatológicos, células e mediadores envolvidos; disbiose nasossinusal; distintos fenótipos e endótipos presentes face à coexistência de processos patológicos com expressão clínica nas vias aéreas; enquadramento e procedimentos diagnósticos, incluindo biomarcadores; o enquadramento terapêutico e as novas perspetivas com tratamentos biológicos dirigidos a células e mediadores fulcrais nesta patologia.

Métodos: Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, com recurso à base de dados *PubMed* (NCBI), tendo sido selecionados, de acordo com os aspetos consignados anteriormente, os artigos existentes entre os anos de 2010 e 2020.

Resultados: A polipose nasal pode apresentar-se excecionalmente de forma isolada ou, mais frequentemente, associar-se a patologias como a rinossinusite crónica, alergia, asma, hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, fibrose quística, bem como a outras doenças sistémicas. Os pólipos podem dividir-se em pólipos eosinofílicos e não-eosinofílicos, apresentando padrões de resposta inflamatória distintos. Relativamente aos mecanismos patogénicos da polipose nasal eosinofílica, a maioria dos estudos sustentam um mecanismo de inflamação do tipo 2 com preponderância de interleucinas 4, 5 e 13, provenientes das células linfóides inatas, linfócitos T helper-2 e mastócitos. Admite-se que a disbiose e a interrelação infecciosa recorrente possa permitir uma inflamação complexa dependente de intervenção de células e mediadores que sobrepõem distintos mecanismos de sinalização. Neste sentido, vários estudos sugerem alterações da imunidade inata, alterações da imunidade adaptativa, colonização de microrganismos e remodelação de tecidos considerados fundamentais para o desenvolvimento da polipose nasal. Um subgrupo de doentes pode ainda

coexistir com doença respiratória exacerbada pela aspirina. A sua patogénese centra-se na desregulação do metabolismo do ácido araquidónico, que conduz a uma amplificação da inflamação do tipo 2 nas mucosas, determinando um aumento da produção de leucotrienos cisteínicos e uma diminuição da prostaglandina E2. Este subgrupo caracteriza-se por polipose nasal com uma maior gravidade e com taxas de recorrência. O diagnóstico pela história clínica, rinoscopia anterior e endoscopia nasal, pode não ser suficiente para uma perspetiva mais precisa da clínica e do comportamento da doença. Neste sentido, estudos anatomopatológicos de biópsias, lavados e escovados nasais ou culturas microbiológicas são procedimentos adicionais que permitem ganhos de eficiência no estudo do mecanismo presente em cada doente.

Conclusão: Com o avanço científico dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos será possível desenvolver novas estratégias terapêuticas dirigidas e uma administração mais racional da terapêutica.

Palavras-chave: Polipose nasal, Rinossinusite crónica, Fisiopatologia nasal, Citocinas, Eosinófilo.

ABSTRACT

Introduction: Nasal polyposis is a chronic inflammatory disease characterized by the development of multiple benign polyps in the sinonasal mucosa, but are located preferably in the middle meatus or along the entire nasal cavity. They present a high prevalence and are responsible for increased clinical severity in pre-existing nasal pathology and marked functional disability. The pathophysiological mechanisms are not fully understood, but there are multiple inflammatory pathways that explain the development of nasal polyps, their persistence and recurrence.

Objective: It is intended to produce an updated review of the medical literature regarding the pathophysiology of nasal polyps. The aim is to list the different pathophysiological mechanisms, cells and mediators involved; sinonasal dysbiosis; the different phenotypes and endotypes present in relation to the coexistence of pathological processes with clinical expression in the airways; diagnostic framing and procedures, including biomarkers; the therapeutic framing and the new perspectives with biological treatments directed at cells and key mediators in this pathology.

Methods: A bibliographic search was conducted on the PubMed (NCBI) database, and articles were selected between 2010 and 2020 according to the aspects previously stated.

Results: Nasal polyposis may exceptionally present itself or, more often, be associated with pathologies such as chronic rhinosinusitis, allergy, asthma, hypersensitivity to acetylsalicylic acid, cystic fibrosis and other systemic diseases. Polyps can be divided into eosinophilic and non-eosinophilic polyps, showing distinct inflammatory response patterns. Regarding the pathogenic mechanisms of eosinophilic nasal polyps, most studies support a type 2 inflammation mechanism with a preponderance of interleukins 4, 5 and 13 from innate lymphoid cells, T helper-2 lymphocytes and mast cells. It is accepted that dysbiosis and recurrent infectious interrelation may allow complex inflammation dependent on the intervention of cells and mediators overlapping different signaling mechanisms. Several studies suggest changes in innate immunity, changes in adaptive immunity, colonization of microorganisms and tissue remodeling as fundamental to the development of nasal polyposis. A subgroup of patients may coexist with respiratory disease exacerbated by aspirin. Their pathogenesis focuses on deregulation of arachidonic acid metabolism, which leads to an amplification of type 2 inflammation in the mucosa, leading to increased production of cysteine leukotrienes and a decrease in prostaglandin E2. This subgroup is characterized by more severe nasal polyps and recurrence rates. Diagnosis by clinical history, anterior rhinoscopy and nasal

endoscopy may not be sufficient for a more accurate picture of the clinic and the behaviour of the disease. Anatomopathological studies of biopsies, nasal lavage and brushing or microbiological cultures are additional procedures that allow efficiency gains in the study of the mechanism present in each patient.

Conclusion: With the advance in knowledge of the pathophysiological mechanisms involved, it will be possible to develop new targeted therapeutic strategies and a more rational administration of the therapy.

Keywords: Nasal polyposis, Chronic rhinosinusitis, Nasal pathophysiology, Cytokines, Eosinophil.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE – Anti-inflamatórios não esteroides

APC – Células Apresentadoras de Antígeno

BAFF – Fator de Ativação de Células B

CFTR – *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

CisLTs – Cisteinilleucotrienos

COX – Ciclooxigenase

Cx – Corticosteróide

DACC – Doença Atópica do Compartimento Central

DC – Células Dendríticas

DREA – Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina

ECP – Proteína Catiônica Eosinófila

EPI – Inibidores de Protease Endógena

EPOS 2020 – *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*

ERSC – Rinossinusite Crônica Eosinofílica

FDA – *Food and Drug Administration*

FOXP3 – *Forkhead Pox 3*

FQ – Fibrose Quística

IDCV – Imunodeficiência Comum Variável

IDP – Imunodeficiência Primária

IFN- γ – Interferão gama

Ig – Imunoglobulina

IL – Interleucina

ILC – Células Linfóides Inatas

LT – Leucotrieno

mAbs – Anticorpos monoclonais

MMP – Metaloproteinase da Matriz

NO – Óxido Nítrico

OSM – Oncostatina M

PG – Prostaglandinas

PN – Polipose Nasal

PNE – Polipose Nasal Eosinofílica

PNNE – Polipose Nasal Não-Eosinofílica/ Neutrofílica

PRR – Recetores de Reconhecimento de Padrão

RA – Rinite Alérgica

RSC – Rinossinusite Crónica

RSCcPN – Rinossinusite Crónica com Pólipos Nasais

RSFA – Rinossinusite Fúngica Alérgica

TC – Tomografia Computorizada

TGF – Fator de Transformação do Crescimento

Th – T *helper*

TJ – *Tigh Junction*

TLR – Recetores *Toll-Like*

tPA – Ativador do Plasminogénio Tecidual

TSLP – Linfoproteína Estromal Tímica

uPA – Ativador Plasminogénio Uroquinase

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

INTRODUÇÃO

Conhecida há mais de 4000 anos, a polipose nasal (PN) foi a primeira doença na história em que o nome do médico e do doente foram registados. (1) Hipócrates nomeou “pólipo” a qualquer massa de tecido com formato de sino na cavidade nasal, que apresentasse um corpo e um pedículo. (2)

A PN caracteriza-se pela ocorrência de múltiplos pólipos na mucosa nasal, resultante de uma doença inflamatória crónica. (3) Esta não deve ser considerada como uma entidade isolada, uma vez que habitualmente se encontra associada a outras condições como inflamação crónica, alergia, infeção, asma e hipersensibilidade à aspirina (4-6), o que pode influenciar a gravidade, cronicidade e recorrência da doença. (7) Pode ainda haver associação com doenças sistémicas, tais como a fibrose quística (FQ), discinesia ciliar primária, síndrome de Churg-Strauss e síndrome de Young. (1, 4)

A relação da PN e da rinosinusite crónica (RSC) está profusamente documentada, sendo que de uma forma geral, a PN é considerada uma parte do espectro da RSC (8), daí que o termo RSC com PN (RSCcPN) seja utilizado para designar a manifestação mais comum dos pólipos. (9)

Por outro lado, a teoria *evo-devo* dos três narizes, um paradigma recente na área da rinologia, distingue a PN como uma doença inflamatória crónica específica da mucosa etmoidal não olfatória, e não como uma forma de RSC, pelo que seria uma doença inflamatória inespecífica da mucosa nasal e sinusal. Esta teoria propõe uma abordagem diagnóstica mais precisa e um tratamento mais eficaz do que conceito de RSC. (2)

Os pólipos nasais são maioritariamente benignos e bilaterais, apresentando uma alta prevalência, na população em geral, principalmente na idade adulta. Porém, numa criança, o seu aparecimento levanta a suspeita de FQ. A presença de PN unilateral deve considerar o diagnóstico diferencial associando outras doenças localizadas como o pólipo antro-coanal ou a neoplasia. (10)

Histologicamente, a PN caracteriza-se por alterações epiteliais, infiltrado de células inflamatórias e edema intersticial. (6) Os pólipos podem ser classificados em quatro subtipos: pólipo edematoso e eosinofílico; pólipo inflamatório crónico; pólipo com hiperplasia glandular seromucínica e pólipo estromal atípico. (11)

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na formação dos PN têm sido aprofundadamente estudados (12), tornando-se numa das questões mais fascinantes da área da rinologia. (13) No entanto, a sua fisiopatologia é complexa (14) e não está totalmente esclarecida (15), atribuindo-se uma etiologia multifatorial. (16)

A PN é assim uma doença heterogénea com múltiplos mecanismos patogénicos que correspondem a distintos endótipos e manifestações clínicas da doença. (4) Esta pode resumir-se por uma interação desajustada entre o hospedeiro (17) e as respostas imunes e/ou inflamatórias inadequadas ou excessivas, tais como fatores locais, sistémicos, ambientais, genéticos e microbianos. (10, 14, 15, 18)

A maioria dos estudos sustentam um padrão inflamatório do tipo 2 com aumento da expressão de linfoproteína estromal tímica (TSLP), células linfóides inatas (ILC) do tipo 2, interleucinas (IL) -4, -5 e -13, e aumento das concentrações de imunoglobulina (Ig) E. (13, 15, 19)

Um amplo espectro de células como fibroblastos, células epiteliais, mastócitos, eosinófilos, células dendríticas (DCs), células T e células B, estão implicadas numa coordenação de resposta imune inflamatória, pela produção de mediadores, como citocinas, quimiocinas, eicosanóides e anticorpos. (20)

Várias teorias têm sido propostas para a patogénese da doença, designadamente a disfunção inata da barreira epitelial, a alteração da depuração mucociliar (15), a infeção da mucosa por bactérias e fungos, as alterações da imunidade adaptativa e a remodelação do tecido. (7, 16, 19)

O seu diagnóstico é baseado na história clínica associada à observação das cavidades nasais através da rinoscopia anterior e/ou endoscopia nasal e a tomografia computadorizada para avaliação da extensão da doença e, posterior, planeamento cirúrgico. (2)

As publicações mais recentes têm sublinhado a importância da obtenção de biomarcadores que identifiquem os endótipos, permitindo avaliar o tipo de inflamação da mucosa, de modo a permitir antever a gravidade e recorrência da doença, bem como a comorbilidade asmática. (14)

A presença de PN correlaciona-se com custos elevados, diretos e indiretos (5), pois está associada a uma significativa morbilidade, afetando negativamente a qualidade de vida dos doentes, com impacto não só na sua vida social, na produtividade laboral (7, 16, 21) como na saúde mental. (22), considerando-se como tal, uma doença clinicamente relevante para identificar, avaliar e tratar. (7)

Contudo, o tratamento da PN é um desafio para os clínicos, face ao significativo índice de refratariedade e taxa de recorrência após tratamento médico ou cirúrgico. (4, 13) O sucesso terapêutico desta doença, está dependente de uma melhor compreensão dos mecanismos e fatores subjacentes ao desenvolvimento da doença (15, 20), permitindo identificar novos alvos de intervenção como os produtos biológicos. (5)

Assim, o presente artigo tem como objetivo efetuar uma revisão da literatura científica, relativa aos mecanismos fisiopatológicos da PN, numa perspetiva crítica e atualista. Para tal, e de modo a melhor contextualizar este trabalho, serão ainda abordados aspetos gerais relativos à doença, tais como: definição, prevalência, histopatologia, etiologia e doenças associadas, clínica, diagnóstico e diferentes estratégias de tratamento.

MATERIAIS E METÓDOS

Para a revisão da literatura, foi realizada uma pesquisa e seleção de artigos científicos, na plataforma de dados *Pubmed* (NCBI), entre Março e Dezembro de 2020.

Como abordagem inicial, foi utilizada a equação de pesquisa ((“nasal polyposis” [MeSH] AND “chronic rhinosinusitis” [MeSH]) AND “nasal physiopathology” [MeSH]), com preferência para artigos redigidos em língua inglesa, publicados entre 2010 e 2020. Para a seleção dos vários artigos, foi utilizado como requisito, num primeiro momento, a identificação do título e respetivo resumo, tendo sido incluídos aqueles que abordavam temáticas relevantes para o trabalho. Da mesma forma, foram excluídos do âmbito da presente análise, aqueles que apresentavam informações repetidas ou que não se enquadravam no objetivo desta revisão. Quando necessário, procedeu-se à realização de pesquisas adicionais com o objetivo de obter conteúdos mais específicos e atualizados, que pudessem não estar incluídos na equação inicial. Neste contexto, cruzou-se outros conceitos diretamente relacionados com a temática, como “aspirin-exacerbated respiratory disease”, “allergy”, “cystic fibrosis”, “immunodeficiency”, “choanal polyp”, “dybiosis”, “cytokines”, “eosinophil”, “biomarkers”, “treatment” e “biologics”.

Para complementar a informação em análise, foram também consultados os *websites* da *European Medicines Agency* e da *U.S. Food and Drug Administration*, nos quais foi possível obter dados mais recentes e relevantes sobre a temática em apreço.

Foi ainda consultado e integrado o Livro *Scott-Brown’s Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery*, Volume 1 (8ª edição) e o *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*, por se constituírem como referências nesta área. Por último, foi recolhida informação do livro *Patologia naso-sinusal* (1ª edição), consultado no Repositório do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca.

RESULTADOS

1. Conceitos gerais

1.1 Definição

A PN consiste na formação polipóide múltipla resultante de uma inflamação crónica da mucosa das cavidades nasais e seios perinasais. (2, 10) Esta não deve ser considerada um diagnóstico definitivo, uma vez que é apenas uma descrição endoscópica patológica de doenças nasossinusais. (23)

Os pólipos nasais são, maioritariamente, massas inflamatórias benignas, indolores e bilaterais (7, 13, 19), que se originam na mucosa nasal e nos seios perinasais. (24) Surgem mais frequentemente no meato nasal médio ou no complexo ostiomeatal (acima da concha inferior ou sob a concha média), atrás do complexo uncinado, (25) sendo que a sua transformação maligna é extremamente rara. (13) É menos comum ter apresentação isolada e nesse caso é indicativo de pólipo coanal ou de malignidade. (7) Torna-se difícil diferenciar a PN e a RSC, pelo que são muitas vezes consideradas como uma entidade patológica. (26) A *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS2020), considera a PN como um fenótipo da RSC, a RSCcPN, definindo-a como uma inflamação da mucosa nasal e seios perinasais, caracterizada pela presença de dois ou mais sintomas, um dos quais a obstrução/congestão nasal ou a secreção nasal, podendo apresentar ou não dor/pressão facial ou hipósмия/anósмия, durante 12 ou mais semanas. Adicionalmente, podem ainda ser observados pólipos, secreção mucopurulenta e/ou edema na endoscopia nasal e/ou tomografia computadorizada (TC). (8)

1.2 Prevalência

Na Europa, a caracterização epidemiológica relativamente à prevalência e incidência da PN não está definida na maioria dos países. (16, 18) No entanto, admite-se uma alta prevalência, cerca de 1 a 4%, na população em geral. (8)

Os pólipos nasais são mais frequentes na idade adulta (10), sendo pouco comuns antes dos 30 anos e com um pico de incidência aos 60 anos. (24) A sua prevalência é preponderante no sexo masculino e em doentes asmáticos. Porém e apesar de ser menos prevalente nas mulheres, elas apresentam maior gravidade da doença. (7)

Os pólipos podem ainda estar associados a diversas doenças, sendo que a prevalência varia de acordo com a etiologia.

1.3 Histopatologia

Os pólipos nasais caracterizam-se por uma coloração acinzentada, pálida, semi-translúcida, com conteúdo sólido-gelatinoso (13), recobertos por um epitélio pseudoestratificado, colunar, ciliado (27), e pode apresentar alterações morfológicas.

1.3.1 Subtipos

Existem 4 subtipos histológicos de pólipos nasais, cuja classificação é importante para a exclusão de uma causa neoplásica (11):

Pólipo "alérgico", edematoso e eosinofílico

É o subtipo mais comum (86%), sendo geralmente bilateral. (11) Caracteriza-se por uma hiperplasia das células caliciformes; espessamento da membrana basal; presença de eosinófilos e mastócitos no estroma; estroma edematoso com fibroblastos, células inflamatórias e líquido criando espaços pseudocísticos. (6, 13, 17)

Pólipo fibroinflamatório ou inflamatório crônico

É o segundo subtipo mais comum (10%), caracterizando-se por uma ausência de hiperplasia de células caliciformes; ausência edema estromal; alterações metaplásicas escamosas; epitélio cubóide; infiltrado predominantemente linfocitário; estroma com presença de fibroblastos com fibrose; hiperplasia de glândulas seromucinosas. (11)

Pólipo com hiperplasia das glândulas seromucinosas

Corresponde a 5% dos casos e apresenta estroma edematoso com glândulas seromucinosas e estruturas ductais; glândulas cilíndricas e glândulas conectadas sem atipia. (11)

Pólipo estromal atípico

Este subtipo apresenta células atípicas, hipercromáticas, estreladas e irregulares, presentes apenas em algumas áreas do pólipo com fibroblastos reativos; distingue-se de uma neoplasia pela ausência de mitoses e de estrias cruzadas citoplasmáticas e também pelo conteúdo de glicogénio (11), sendo o subtipo mais raro.

1.3.2 Polipose eosinofílica e não eosinofílica (neutrofílica)

A PN é um fenótipo clínico que consiste em distintos endótipos com prognósticos, resposta à terapêutica ou risco de recorrência pós-cirurgia. (14) A endotipagem apoia-se no fato de algumas doenças apresentarem o mesmo mecanismo patogénico, apesar de etiologias e características clínicas finais diferentes. (4) Evidências crescentes têm mostrado que os endótipos da RSC podem melhorar a precisão da fisiopatologia e desta forma, chegar a um tratamento mais personalizado. (13, 14)

A PN pode ser classificada em eosinofílica (PNE) e não-eosinofílica/neutrofílica (PNNE), dependendo da contagem de eosinófilos, por campo de visão, no tecido dos pólipos nasais. (14, 28)

O perfil imunológico da PNE é o mais comum e está associado a uma resposta imunológicas do tipo 2 (12), com níveis aumentados de citocinas do tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-13), IgE policlonal e com eosinofilia tecidual. (4, 14, 16, 17) Estes tendem a ter doença sinusal mais extensa, maior gravidade e recorrência da doença, associando-se, mais frequentemente, a comorbilidades como a asma (de início tardio), doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA) e atopia, respondendo bem à corticoterapia. (5, 7, 12, 28)

No que se refere à PNNE, esta caracteriza-se por uma inflamação mista do tipo 1 ou tipo 3 (21) associando-se a níveis elevados de IFN- γ , IL-17 ou ambos. (7, 14) A identificação de infiltrado de neutrófilos é fundamental para melhores resultados no tratamento (17), uma vez que não é associada a comorbilidades ou gravidade da doença pré-operatória e apresentam resposta reduzida aos corticosteróides (Cx). (29) A inflamação neutrofílica parece desempenhar um papel central na inflamação das vias aéreas nos doentes com FQ. (24, 30) A infiltração neutrofílica e os seus mecanismos fisiopatológicos subjacentes estão deficientemente caracterizados.

2. Etiologia e doenças associadas

Em relação à etiologia da PN, esta não está totalmente esclarecida, apesar de se considerar uma doença multifatorial, resultante da interação de múltiplos fatores locais, ambientais, genéticos e imunológicos. (31)

A maioria dos casos de PN é idiopática, mas pode estar associada a outras doenças (24). Deste modo, esta pode ser classificada consoante a sua distribuição anatómica em difusa, associada a doenças sistémicas ou localizada.

2.1 Polipose difusa

Os pólipos nasais estão maioritariamente associados à RSC, (23) sendo esta uma das mais prevalentes doenças crónicas em adultos, comprometendo cerca de 10% da população em geral (13, 21), porém, apenas 18% dos doentes apresentam PN. (32)

A anatomopatologia dos pólipos apresentam diferenças histológicas em diferentes grupos populacionais. Nos países ocidentais caracterizam-se por uma intensa infiltração eosinofílica (10, 21), em cerca de 80% dos doentes com RSCcPN (28). Já nos países asiáticos apresentam uma infiltração predominantemente neutrofílica, representando uma minoria na Europa e América do Norte. (10, 14) No entanto, vários estudos têm vindo a evidenciar que o grau de eosinofilia tem vindo a aumentar nas últimas décadas, possivelmente devido à ocidentalização do estilo de vida. Esta desigualdade pode estar relacionada com fatores ambientais, nutricionais, epigenéticos (10, 13, 21) e socioeconómicos. (28) *Wang et al.* avaliaram as mudanças histológicas e clínicas da RSCcPN na população chinesa ao longo de 11 anos. Observaram um aumento na percentagem de eosinófilos juntamente com um decréscimo na percentagem dos neutrófilos e na contagem total de células inflamatórias, tendo este aspeto se refletido num aumento da proporção de PNE, de 59,12% para 73,68%, em Pequim. (28)

O efeito do tabagismo e da poluição atmosférica como fatores de risco para o desenvolvimento de PN são controversos. (24) Recentemente, *Veloso-Teles et al.* mostraram que existe uma importante correlação entre a exposição ocupacional a poeiras e a ocorrência de PN, ao mostrar uma prevalência superior da doença nos trabalhadores têxteis, particularmente se a exposição for prolongada. (18)

A este nível, os fatores ambientais desempenham um papel mais preponderante que os fatores hereditários. (31) No entanto, parece existir uma condicionante genética subjacente, uma vez que foi relatada que em familiares de 1.º grau de doentes com PN, existe um risco 4,1 vezes superior, destes virem a desenvolver pólipos. (7) Um estudo chinês, mostrou que 17,4% dos participantes com RSCcPN relataram história familiar de PN e um início da doença mais precoce, do que os doentes sem antecedentes familiares. (21) No entanto, estudos realizados com gémeos idênticos mostraram que nem sempre ambos desenvolvem PN. (31)

Relativamente aos fatores genéticos, uma revisão sistemática da literatura, encontrou uma relação entre os genes MMP-9 e MMP-2 e a PN. Há evidências de uma associação de polimorfismos *LTC4S*, *NOS2A*, *PTGDR*, *MET*, *COX-2*, *OSF-2* e *LF* e o risco de desenvolver PN, principalmente quando combinado com a rinite alérgica (RA) crónica e a asma. (31) Outro estudo demonstrou uma forte associação entre a HLA-A74 e a PN. (1)

Desta forma, o estilo de vida, os fatores ambientes e a genética poderão estar envolvidos na etiologia desta patologia, mas serão necessários estudos adicionais para corroborarem estas premissas.

2.1.1 Polipose nasal, asma e intolerância aos salicilatos

A asma é uma das principais comorbilidades na PN (21). Os doentes com pólipos geralmente apresentam asma não atópica, de início tardio (7, 21), com uma idade média de início aos 34 anos. (22)

Estima-se que a RSCcPN afeta 7% de todos os doentes asmáticos. (7) Em 2018, o estudo multicêntrico europeu identificou uma associação de 49,6% entre a asma e a RSCcPN, em comparação com os doentes sem PN. (22)

O conceito da via área única propõe que a asma pode afetar a gravidade da doença do trato respiratório superior. (33) Desta forma, o aumento da gravidade da asma tem revelado uma forte associação à inflamação nasossinusal. (7) Doentes com PN e asma têm uma maior probabilidade de desenvolver uma doença mais grave e dependente de Cx oral para garantir o controlo, comparativamente a doentes com uma das condições isoladas. (33) Complementarmente, apresentam uma maior pontuação do índice de estadiamento *Lund-Mackay*, maior taxa de recorrência após o tratamento, custos mais elevados e menor controlo da asma. (5, 34, 35)

Em 1922, foi descrita pela primeira vez a tríade de *Samter*, atualmente conhecida por DREA. (16, 34) A DREA caracteriza-se por RSCcPN associada a asma e uma resposta exacerbada do trato respiratório após a ingestão de aspirina ou outros anti-inflamatórios não esteroides, que inibem a enzima ciclooxigenase (COX) -1. (7, 8, 16, 36)

A prevalência de DREA em doentes com RSCcPN é de 16% (33) e de, aproximadamente, 14% no caso de asma grave (37), havendo uma maior prevalência no sexo feminino. (24) Ocorrendo a maioria dos casos na terceira e quarta década de vida. (34)

A DREA compartilha vias características com a RSCcPN, pelo que pode ser incluída entre os endótipos da PN. (4) Ambas são respostas inflamatórias do tipo 2, caracterizadas por eosinofilia tecidual e sérica e aumento das concentrações de IgE. (14) Este subgrupo de doentes apresenta um perfil clínico de maior gravidade na manifestação da asma, mas também da PN. (16) Este fator associa-se a um maior número de cirurgias, a idades mais jovens, no momento da primeira cirurgia, a uma maior dependência aos Cx e a uma redução significativa da função pulmonar em comparação com os doentes com tolerância à aspirina. (7, 33)

2.1.2 Polipose nasal e alergia

No passado, supunha-se que a atopia desempenhava um papel fulcral na patogénese da PN, devido ao aumento de eosinófilos, associação com a asma e semelhanças nos sintomas clínicos com a RA. No entanto, mais recentemente considera-se que os pólipos têm uma associação, preferencial, à inflamação não-alérgica. (1) Poucas evidências apoiam uma associação entre a PN e a RA. (24, 38) Contudo, ainda é controverso o papel da alergia na fisiopatologia da polipose. (33)

Na PN, parece não haver diferenças entre os indivíduos atópicos e não atópicos, (12) havendo alguns estudos que mostraram que a incidência de doença atópica e as taxas de positividade nos testes cutâneos alérgicos nos doentes com PN não eram superiores aos da população em geral. (1, 18) Contudo, 51% a 86% dos doentes são sensibilizados a pelo menos 1 aeroalergénio. (7) Além disso, mesmo que não exista demonstração de sensibilização a alergénios por *prick* ou doseamento de IgE específicas, existem doentes que apresentam elevações locais de IgE nos tecidos nasais, sugerindo que existem mecanismos alérgicos locais (entopia) que podem ser intervenientes na patogénese. (1, 12, 18)

Evidências recentes têm mostrado que a prevalência da alergia na PN pode variar consoante o subgrupo de doentes, sendo mais prevalente na doença atópica do compartimento central (DACC) e na rinosinusite fúngica alérgica (RSFA). (8)

A DACC é uma recente variante da RSCcPN (8) e está, significativamente, associada à alergia, (38) caracterizando-se por uma inflamação alérgica mediada por IgE e desencadeada por alergénios inalantes. (24) Clinicamente, este subgrupo apresenta um início precoce da doença (< 20 anos) e história de atopia sistémica, como RA, asma de início precoce, conjuntivite e dermatite atópica. (38)

A RSFA caracteriza-se por uma hipersensibilidade do tipo I (IgE-mediada) a antigénios fúngicos (24), PN, tomografia computadorizada característica, muco eosinofílico sem presença de invasão fúngica no conteúdo dos seios da face. (39) Paralelamente, pode apresentar também asma, doença unilateral, erosão óssea, cultura de fungos, cristais de *Charcot-Leyden* e eosinofilia séria. (3) Este subgrupo é frequentemente observado em atópicos, com níveis séricos de IgE aumentados. (16) Aproximadamente 80% dos doentes com RSFA apresentam PN (3), porém, esta doença é mais prevalente no sudoeste dos Estados Unidos da América (24) e em áreas de alta humidade, onde as contagens de esporos de fungos são maiores do que outras regiões, ocorrendo, normalmente, antes dos 30 anos de idade. (39)

Recentemente, *Veloso-Teles et al.* mostraram que a alergia alimentar não tem um papel importante na etiologia da PN, nem por mecanismos IgE-mediados nem por hipersensibilidade IgG-mediada. (40)

2.2 Polipose secundária a doença sistémica

A FQ é uma doença autossómica recessiva, causada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance regulator* (CFTR) (41), localizado no cromossoma 7. (1) O CFTR é um canal aniónico responsável pelo transporte epitelial de cloro e de bicarbonato, sendo que o seu compromisso resulta na disfunção do transporte epitelial em vários sistemas orgânicos como o pâncreas, o fígado, o rim, o intestino, a pele e as cavidades nasais. (41, 42)

Os doentes com esta patologia caracterizam-se por infeção bacteriana crónica das vias aéreas, hiperviscosidade do muco e deficiente depuração mucociliar, aspetos que comprometem a função nasossinusal. (41) Adicionalmente, estes doentes apresentam altas concentrações de cloreto no suor. (1) Contudo e apesar de quase todos os doentes apresentarem a doença, envolvendo as cavidades nasais, apenas 10% têm rebate nos seios da face. (41)

A prevalência de PN em doentes com FQ depende da idade (30), contudo, esta afeta cerca de 10% nas crianças e 50% nos adultos (1), aumentando o seu risco com a idade. (41)

Face à triagem pré-natal de FQ, o seu diagnóstico é muito precoce e é estabelecido, desde logo, um plano de cuidados precisos. No entanto, se for identificado PN numa criança torna-se obrigatório excluir a presença de FQ. (41)

A PN pode ainda estar presente em outras síndromes genéticas. Exemplo disso, é a discinesia ciliar primária, que se caracteriza por ser uma doença autossómica recessiva rara, na qual há uma disfunção do batimento ciliar (3). Uma variante designada por síndrome de *Kartagener* caracteriza-se por uma acumulação de muco, bem como a infeções recorrentes das vias aéreas superiores, levando à PN (em 27% dos doentes), e/ou bronquiectasias. (1, 3)

A síndrome de *Churg-Strauss*, atualmente conhecida por granulomatose eosinofílica com poliangiíte é uma vasculite sistémica de pequenos vasos caracterizada por asma grave, eosinofilia sérica (superior a 10%), sinusite paranasal, eosinófilos extravasculares, infiltrados pulmonares e mononeurite múltipla/polineuropatia. (3, 24) Cerca de um terço dos doentes apresentam PN. (1)

A síndrome de *Young* é rara caracterizando-se por infecções respiratórias recorrentes, azoospermia e PN. (1)

2.3 Polipose e Imunodeficiências primárias

Perante uma RSC refratária ao tratamento, as imunodeficiências primárias (IDP) devem ser tidas em consideração, isto porque estudos mostram que sintomas nasossinusais podem constituir a apresentação inicial de uma IDP. (43, 44)

As IDP mais frequentemente envolvidas são a imunodeficiência comum variável (IDCV) e a deficiência seletiva de IgA. A IDCV caracteriza-se por uma hipogamaglobulinemia de dois ou mais isotipos de Ig, em que os doentes são maioritariamente sintomáticos, apresentando recorrentes infecções das vias aéreas, autoimunidade, distúrbios gastrointestinais e neoplasias. Dos doentes com IDCV, aproximadamente 40% apresentam, como sintoma inicial, a RSC (43, 44) e 10% dos doentes com RSC apresentam IDCV. (44)

A IDP mais comum na população é a deficiência seletiva de IgA, que se define por uma deficiência dos níveis sérios de IgA, apesar dos níveis de IgG e IgM se encontrarem dentro da normalidade. A IgA é o principal anticorpo das mucosas e desempenha um papel importante na barreira imune, pelo que a sua diminuição predispõe o hospedeiro a infecções respiratórias mais graves e recorrentes, rinosinusite, alergias e doenças autoimunes. (43, 44) Cerca de 90% dos doentes são assintomáticos (44) e perto de 6% dos doentes com RSC apresentam este tipo de IDP. (43)

Com menor frequência, pode ocorrer a deficiência de subclasses de IgG que acontece quando uma ou mais das suas subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) estão diminuídas associada a IgG total sérica normal. Existindo uma deficiência de IgG é de esperar que estes doentes apresentem igualmente uma maior suscetibilidade a infecções recorrentes do trato respiratório superior, alergias e doenças autoimunes. (43) Em 2014, *Hoan et al.* demonstraram uma improvável correlação entre este tipo de IDP e a PN. (45)

Em 2016, foi efetuada uma revisão sistemática da literatura sobre IDP e sinusite crónica recidivante, na qual se verificou que somente 3 estudos incluíram subgrupos de doentes com PN, tendo concluído não haver associação entre a presença de pólipos e imunodeficiência. Contudo, a presença de pólipos presume doença persistente. (46)

Desta forma, denota-se que os estudos que correlacionam a IDP e a PN são bastantes escassos e, por isso, no futuro novos estudos sobre a temática serão extremamente relevantes no sentido de aprofundar esta questão.

2.4 Polipose localizada

O pólipo coanal é uma massa benigna e solitária, com origem na mucosa inflamada dos seios perinasais, que trespassa o óstia, localizado na cavidade nasal, estendendo-se até à nasofaringe com um pedículo. Este pólipos, representa 3-6% de todos os pólipos, mas neste a prevalência em idades pediátricas é muito superior (33%), comparativamente com os adultos. Comparando-o com outros pólipos têm menos glândulas mucosas e eosinófilos e maior abundância de neutrófilos. (47)

Consoante o seio envolvido, os pólipos podem ser designados i) antrocoanais (seio maxilar), ii) esfenocoanais (seio esfenoidal) e iii) etmocoanal (seio etmoidal). (47) O mais frequente é o pólipos antro-coanal unilateral, conhecido por pólipos de *Killian*, em que a sua apresentação bilateral é rara. Este é constituído por uma porção antral quística e uma porção nasal/coanal carnuda, (2) sendo que os restantes são considerados bastante raros. (47)

A ocorrência do pólipos de *Killian* pode dever-se a um evento inflamatório prévio que conduzirá a obstrução dos óstias dos seios da face com hipoxia, levando à infeção bacteriana e conseqüentemente determinar um pólipos nasal único localizado. (23)

Perante um PN unilateral deve ser admitida a suspeita de malignidade nasossinusal, principalmente em doentes idosos com prévia exposição ocupacional a madeiras. (23) Adicionalmente deve ser feito diagnóstico diferencial com outras doenças focalizadas, tais como, o papiloma invertido, a neoplasia, o meningocele, a hipertrofia da concha inferior, o quisto de *Thornwaldt* ou a hipertrofia de concha inferior. (47)

3. Fisiopatologia

Vários mecanismos podem estar envolvidos na formação do pólipos, designadamente: colonização e infeção por bactérias e fungos, disrupção da barreira epitelial, remodelação do tecido devido a inflamação prolongada, entre outros mecanismos. No entanto, apesar da profusa investigação clínica, os mecanismos fisiopatogénicos são ainda alvo de controversa. (42)

3.1 Agentes infecciosos

Colonização bacteriana e disbiose nasossinusal

As vias aéreas superiores e os seios da face são cronicamente colonizados por fungos e bactérias que podem, direta ou indiretamente, contribuir para a patogénese da

RSCcPN. (7, 16) Todavia, ainda é incerto se é causa ou consequência dos mecanismos de uma doença inflamatória subjacente. (16)

O microbioma das vias aéreas, caracteriza-se por um conjunto de microrganismos que limitam os agentes potencialmente patológicos e protegem a mucosa de possíveis infecções. Quanto maior a diversidade de bactérias em equilíbrio na superfície das vias aéreas, mais saudável serão as vias aéreas. (27) Qualquer alteração na composição e função do microbioma, como mudanças na diversidade e/ou perda de organismos comensais, designa-se disbiose, sendo que por consequência, influencia a homeostase imunológica e aumenta a suscetibilidade a infecções. (48)

Está bem documentado que uma diminuição da microbiota intestinal na infância associa-se a uma maior suscetibilidade de manifestação alérgica na idade escolar. Atendendo a este pressuposto, um desequilíbrio da composição microbiana das cavidades nasais pode aumentar a incidência de doenças alérgicas e contribuir para o desenvolvimento e cronicidade da PN. (27)

Inúmeras publicações sustentam que há uma diminuição da diversidade bacteriana na RSCcPN e um aumento de patogénicos oportunistas associado a uma perda da microbiota saudável, o que sugere uma correlação entre a disbiose e o estado da doença. (19, 20, 48) O equilíbrio do microbioma nasal pode ser influenciado por diversos fatores, tais como a cirurgia endoscópica sinusal, que pode alterar significativamente a predominância de espécies (49) ou o aumento da exposição a antibióticos que se correlacionou a uma menor diversidade de bactérias resultando numa colonização crónica de *Staphylococcus aureus* ou à instalação de biofilmes na mucosa nasossinusal. (50)

Estudos recentes mostram que bactérias disbióticas envolvem uma alta abundância de espécies de *Haemophilus*, *Moraxella*, *Pseudomonas* e *Streptococcus* e baixa abundância de *Corynebacterium* na cavidade nasal na RSC. (48)

O *S.aureus* é um organismo *Gram*-positivo encontrado no microbioma de mais de 30% da população em geral, sem que induza efeitos patogénicos. (17) Estima-se que este coloniza até 64% da mucosa nasal dos doentes com PN (50), correspondendo à espécie bacteriana patogénica mais comum nas cavidades nasais. (49, 51) Além disso, outras bactérias podem estar envolvidas na cascata inflamatória, como é o caso das bactérias *Gram*-negativas, propondo o seu papel no início e progressão da PN. (49) Foi demonstrado que a taxa de cultura patogénica positiva na RSCcPN foi de 78%, com maior colonização nos doentes com desvio septal. (51)

Em 2018, foi publicado um estudo que comparou as diferenças do microbioma nasal entre indivíduos saudáveis e RSCcPN, com ou sem asma. O grupo RSCcPN sem asma, demonstrou uma abundância de *S.aureus*, em cerca de 57% dos doentes. A RSCcPN, principalmente com asma, apresentou uma maior associação com a *Proteobacteria* (como *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Moraxella catarrhalis*), que podem contribuir para a patogênese da PN por meio de eicosanóides e mediadores relacionados. Nos indivíduos saudáveis denotou-se uma maior associação a *Actinobacteria* como *Corynebacterium spp*, *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*). Este último é uma bactéria comensal, mas não determina um papel protetor contra o *S.aureus* que se poderia esperar pela sua abundância. Este estudo sugere que a composição do microbioma pode influenciar a virulência do *S.aureus*. O excesso de *Actinobacteria*, como *Corynebacterium spp*, pode mudar o *S.aureus* para colonização benigna, enquanto que as *Proteobacteria*, nomeadamente a *E.Coli*, pode levar o *S.aureus* a exibir um comportamento patogénico. Para além disso, o crescimento de *P. acnes* é limitado pelo *H. influenzae*, *E. coli* e *S.aureus*. (52)

Em 2019, *Vickery et al.* mostrou que a expansão de *P. acnes* na mucosa nasossinusal está inversamente correlacionada com o *S.aureus*, com níveis mais elevados, que podem atuar na manutenção de uma comunidade de microrganismos saudável, limitando o crescimento de *S.aureus* através da exclusão de patogénios. (50)

Nos doentes com FQ, as secreções nasais apresentam uma cultura positiva para *S.aureus* e *H. influenzae*, em crianças, e *Pseudomonas aeruginosa* em adultos, (30, 41) estando esta última significativamente correlacionada com a PN. (30)

Evidências crescentes mostram que os doentes com PN apresentam composições distintas da microbiota, consoante a inflamação eosinofílica. Os PNNE associam-se a uma maior quantidade de bactérias Gram-negativas (27, 49), como *Citrobacter spp.*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* (51), *Moraxella Catarrhalis* e *Porphyromonas*. (48) Diferenciando-se dos PNE que foram associados com maior abundância de bactérias Gram-positiva (27), como *Anaerococcus* e *Lachnoclostridium* (53). Estes dados são posteriormente importantes para a seleção do tratamento, de modo a torna-lo mais adequado e dirigido.

Um estudo de 2018, identificou a *Helicobacter pylori* em cerca de um terço dos doentes com PN e sugeriu que a infeção por esta bactéria está potencialmente relacionada à RSCcPN, uma vez que é provável que esta cause danos na mucosa ou que a inflamação crónica da mucosa possa ser um meio benéfico para a propagação da mesma. A sua implicação não está totalmente definida, pelo que são necessários

estudos adicionais para determinar o potencial desta bactéria como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças nasossinusais. (54)

O eixo intestino-pulmão e intestino-mucosa nasossinusal têm vindo a ser esclarecidos. Vários trabalhos sustentam que as doenças respiratórias estão associadas não só à microbiota das vias aéreas, como também à microbiota intestinal. A rutura da barreira intestinal pode afetar a inflamação das vias aéreas, permitindo que bactérias, antígenos e alérgenos penetrem nos tecidos da mucosa, desencadeando respostas imunes. Adicionalmente, os metabolitos bacterianos, em particular ácidos gordos de cadeia curta podem circular pelo sangue e influenciar as comunidades da microbiota respiratória. (48)

Um biofilme consiste num conjunto de bactérias envolvidas por uma matriz extracelular altamente organizada permitindo às bactérias sobreviverem em estadio planctónico impedindo os efeitos consignados ao próprio sistema imune de defesa e, também, aos agentes antimicrobianos. (55) Acredita-se que os biofilmes agravam a inflamação pela ativação constante do sistema imunológico, pelo que têm sido implicados na etiopatogenia da PN. (51) Estima-se que 75% dos doentes com RSCcPN apresentam biofilmes, no entanto não se sabe se a sua identificação é indicadora de infeção, sobre-infeção ou se eles próprios são fatores *major* na indução da doença. (23)

O conhecimento da interrelação entre as bactérias patogénicas e comensais com a mucosa nasossinusal é fundamental. Contudo, são necessários novos estudos sobre o impacto do microbioma e disbiose nasossinusal, para uma melhor compreensão da etiologia e fisiopatologia da patologia.

Staphylococcus aureus e enterotoxinas estafilocócicas

Está bem documentado que o *S.aureus* contribui para a formação da PN. (20) A colonização por esta bactéria é vista como um modificador da doença que promove a disfunção imunológica, disfunção da barreira e disbiose bacteriana, levando à formação de biofilme e doença persistente. (17, 50)

O *S.aureus* e os seus superantígenos estão amplamente implicados na patogénese, ao desencadarem uma resposta inflamatória eosinofílica localizada na mucosa nasal. (13, 16, 17) O *S.aureus* liberta enterotoxinas que atuam como superantígenos e ligam-se ao complexo *major* de histocompatibilidade classe II e aos recetores de células T. Deste modo, ativam numerosas células T (16, 49) e levam à proliferação simultânea de células B, conduzindo à produção local de IgE específica (17, 21, 50). Estes também têm a capacidade de iniciar ou exacerbar a inflamação do tipo Th2. (21) Vários estudos

relatam a expressão aumentada de IL-5, proteína catiónica eosinófila (ECP), IgE total e IgE produzidos para superantígenos de *S.aureus* localmente na mucosa e uma evidente associação a uma maior recorrência e comorbilidade com a asma. (5, 21, 52). Estruturas semelhantes a folículos podem ser identificadas frequentemente em tecidos dos pólipos, que expressam anticorpos IgE em grandes quantidades e que se ligam a SEs de exotoxinas estafilocócicas. (14) Foi demonstrado que a IgE policlonal pode ativar os mastócitos na PN. (10)

Infeção fúngica

Múltiplos estudos sustentam que infeções fúngicas podem ser determinantes na etiopatogénese da PN. (1) A colonização fúngica (*Alternaria* e outras espécies) pode conduzir a um dano epitelial (16) e a um defeito na resposta antifúngica inata dependente de recetores *toll-like* (TLR) -4, habitualmente ativada pela presença de fungos. (39) Consequentemente, há uma acumulação de conídios fúngicos nos seios da face e hifas fúngicas com atividade proteásica que pode levar a uma ativação excessiva de respostas imunes adaptativas, resultando clinicamente num aumento da presença de eosinófilos, produção de muco e produção local de IgE. (16, 39)

A espécie fúngica mais comum nos seios perinasais é o *Aspergillus sp.* e as suas proteases, que potenciam a resposta inflamatória do tipo 2 e alterações polipóides. (1, 39) Cerca de 45% dos doentes com PN tiveram positividade de teste cutâneo de alergia por picada para extratos de fungos e 40% revelaram reatividade cutânea a *Candida albicans*. (1)

O papel dos fungos é central num subgrupo de doentes com RSFA, no entanto isto não parece refletir-se na maioria dos doentes com PN. (16, 23)

Infeção viral

A causa viral da doença permanece controversa, todavia, vários estudos demonstram que a infeção por vírus, como vírus do papiloma humano ou vírus *Epstein-Barr*, não têm um papel significativo na formação dos pólipos. (56, 57)

3.2 Desconformidades na imunidade inata

Barreira epitelial

O epitélio respiratório é a primeira linha de defesa contra os antígenos estranhos e preserva a homeostase do tecido da mucosa subjacente. (12) Está bem documentado

que o compromisso na função da barreira epitelial causa um estado inflamatório crónico associado a doenças atópicas como a asma (16), a dermatite atópica (10) ou a RA (27). Pelo que também já tem sido documentado o papel destes defeitos epiteliais na patogénese da PN. (16)

O epitélio caracteriza-se pela presença de *tigh junctions* (TJs) entre as células que formam uma barreira mecânica entre o lúmen das vias aéreas, exposto a antigénios, e o tecido submucoso subjacente. (16, 27) As TJs são compostas pelas famílias de proteínas da membrana integral (claudinas, ocludinas e moléculas de adesão juncional) e da membrana periférica (zónula *occludens*, cateninas), (27) sendo responsáveis pelo controlo da permeabilidade epitelial (ao limitar o fluxo paracelular e evitar que partículas exógenas penetrem as camadas subepiteliais imunoativas), saída de células inflamatórias para o lúmen auxiliando a resolução da inflamação (14), transdução do sinal que regula a proliferação, diferenciação, expressão genética e morfogénese das células epiteliais. (27)

Na RSCcPN foi demonstrado uma diminuição da expressão ou uma localização incorreta das TJs, que resultou num aumento da permeabilidade epitelial e diminuição da resistência transepitelial (14-16). Também se pode encontrar uma expressão irregular, desigual e diminuída da ocludina e zónula *occludens*-1, comparativamente com indivíduos saudáveis. (17, 20)

A redução da função das TJs, e consequente disrupção da barreira epitelial, deve-se sobretudo às citocinas do tipo 2, como a IL-4 e a IL-13, que podem reduzir a função das TJs. (16, 39) Outros fatores que contribuem para uma maior permeabilidade epitelial são níveis elevados de oncostatina M (OSM) (27, 58) e níveis diminuídos de zinco (oligoelemento envolvido na manutenção da TJs epiteliais e da função celular), nos tecidos dos PN. (17) Por outro lado, as bactérias, fungos e alergénios podem degradar a ocludina e comprometer a integridade das TJs. (20, 27)

As TJs, uma vez lesadas, facilitam o influxo de antigénios na submucosa, aumentando a sensibilização alérgica, suscetibilidade à colonização microbiana (7, 19) e formação de biofilmes. (27) Por conseguinte, são capazes de desencadear ou exacerbar a resposta inflamatória crónica característica da PN. (10, 16)

Hiperprodução de muco

Outro mecanismo usado pelas células epiteliais das vias aéreas para prevenir a interação dos antigénios do lúmen e organismos patogénicos com o tecido subjacente é a produção de muco nasal. (16) A hiperprodução de muco tem como objetivo melhorar

a captura e eliminação do vírus, no entanto, pode conduzir a uma hiperviscosidade desse muco, dificultando a depuração ciliar e, conseqüentemente, a acumulação no lúmen que favorece a inflamação. Desta forma, a hiperprodução pode ser um fator condicionante da doença. (16, 17, 27)

Os principais componentes proteicos desta camada de gel são as glicoproteínas de mucina, que pelas suas capacidades antiadesivas, antivirais e anti-inflamatórias, contribuem para a defesa imunológica da mucosa. Dos 11 genes de mucinas conhecidos, destaca-se na mucosa nasal humana a *MUC5AC* e *MUC5B*. (27)

A produção de mucinas é controlada positivamente por enterotoxinas bacterianas, vírus respiratórios (*Rhinovirus*, vírus *Influenzae*), alergénios e mediadores inflamatórios (IL-9, IL-4, IL-13). Por isso, esta perturbação do muco pode ser observada em doenças inflamatórias das vias aéreas superiores, onde se incluem infeções agudas virais e bacterianas, a RA e a PN. (27)

Na RSCcPN, a pendrina, periostina e membros da família PLUNC, são descritas por determinarem a disfunção na formação do fluído do revestimento nasal, podendo lesar a captação ou a extrusão de vários eletrólitos. (16) Alguns estudos identificaram elevação da *MUC5AC* e a pendrina na PN. (7)

Apoiando esta teoria da hiperprodução de muco, os indivíduos com FQ ao perderem a função de CFTR apresentam muco espesso, deficiente depuração mucociliar e infeção/inflamação crónica, culminando num maior risco para desenvolver PN. (16, 41)

Com o envelhecimento observa-se uma diminuição da frequência do batimento ciliar, atrofia da mucosa nasal, diminuição da vasculatura nasal e diminuição da secreção da mucosa nasal, o que contribui para uma estase do muco e remoção ineficaz dos irritantes externos. As respostas imunes inatas e adaptativas podem ser prejudicadas em adultos mais velhos, o que provavelmente também aumenta a suscetibilidade à infeção e colonização bacteriana. (21)

Diminuição da produção de peptídeos antimicrobianos

Outra estratégia de defesa inata é a produção de potentes peptídeos antimicrobianos derivados do epitélio que podem matar diretamente patogénicos específicos, como também induzir uma resposta inflamatória. (16, 27)

Estudos sobre a RSCcPN mostram uma redução na produção dos produtos antimicrobianos, onde se inclui as defensinas (principalmente a β -defensina 2), as lactoferrinas, a lisozima e as proteínas S100A7, S100A8/9 e PLUNC. (7, 16, 27)

Vários fatores podem estar envolvidos nesta diminuição, tais como redução de glândulas submucosas nos pólipos, aumento de citocinas do tipo 2 e defeitos na ativação de STAT3. (16)

As proteínas surfactantes A e D são secretadas pelas superfícies epiteliais e apresentam propriedades antimicrobianas ao interagir com uma ampla gama de patógenos, como o *Staphylococcus*. Estas proteínas estão igualmente aumentadas nas vias aéreas superiores de doentes com RSCcPN. (27)

Em 2018, um estudo mostrou que os peptídeos antifúngicos (histatinas) normalmente expressos nas principais glândulas salivares, também são expressos na mucosa dos doentes com RSCcPN mas não em tecidos de RSFA. Revelam que a expressão de histatinas tem uma correlação negativa com a expressão de mediadores inflamatórios do tipo 2. (39)

A perda de peptídeos antimicrobianos leva a uma incapacidade do epitélio da RSCcPN na defesa adequada contra os patogénicos contribuindo para uma acumulação de micróbios no lúmen (16) e assim desempenha um papel importante na mudança do equilíbrio para a disbiose. (19)

Recetores PRRs e TLRs

Quando agentes microbianos atravessam a barreira física, as células epiteliais do sistema respiratório induzem respostas imunes inatas fundamentais para o reconhecimento de patogénicos, condicionando a sua viabilidade e alertando as células imunes da mucosa para esse estímulo/agressão. (16, 20) Tanto os recetores de reconhecimento de padrão (PRRs), como os TLRs, podem detetar potenciais patogénicos e ativar respostas imunológicas. (16)

Na PN, os resultados sobre a expressão desses recetores são controversos. Estudos relatam que um aumento da expressão de *TLR2*, *TLR4*, *TLR7* e/ou *TLR9* pode desencadear respostas inflamatórias desnecessárias a micróbios comensais e assim contribuir para a fisiopatologia da PN. (16) Contudo, outro estudo sugere que uma diminuição da expressão de TLRs contribui para a doença, uma vez que não conseguem controlar adequadamente os organismos patogénicos. (59)

3.3 Perfil de quimiocinas e citocinas

Um amplo espectro de quimiocinas e citocinas apresentam uma expressão aumentada na PN e são importantes para iniciar e perpetuar as respostas inflamatórias crónicas do tipo 2, característica dos tecidos. (16, 19)

Quimiocinas

São capazes de auxiliar o recrutamento de células efetoras imunes. (16) A maioria dos estudos destacaram os mecanismos responsáveis pelo recrutamento de eosinófilos, pela sua capacidade de promover uma inflamação do tipo 2. As quimiocinas eotaxina-1, eotaxina-2, eotaxina-3 e RANTES encontram-se elevadas e são as principais responsáveis pelo recrutamento de eosinófilos. (13, 16)

A quimiocina CCL18 encontra-se igualmente elevada nos tecidos dos PN, tendo a capacidade de recrutar células T *naïve*, células B e DCs imaturas, e ainda ativar fibroblastos. (16, 39) Recentemente, esta quimiocina encontra-se correlacionada com os níveis de macrófagos M2, sustentando uma facilitação das respostas do tipo 2 na PN. (16, 60)

Duas quimiocinas importantes no recrutamento de células B, fator derivado do estroma 1 (SDF-1 (CXCL12)) e a BLC (CXCL13), observaram-se aumentadas na PN, pelo que esta última se relaciona positivamente com a expressão de marcadores de células B. (16)

Outras quimiocinas podem estar envolvidas na PN, tais como a CCL13 (responsável pelo recrutamento de eosinófilos e basófilos), a CCL23 (responsável pelo recrutamento de monócitos e macrófagos) e a CXCL9 (responsável pelo recrutamento de células T) (16, 61)

MZ Liu e col identificaram a regulação positiva da CCL21 (quimiocina para células T, células B, DCs maduras e células NK) e da CCL25 (recrutamento de timócitos, macrófagos, DCs e células T) na polipose, sendo que esta expressão aumentada se correlacionava com uma maior gravidade da doença. (61)

Citocinas

As citocinas desempenham um papel importante tanto nas distorções de respostas imunes adaptativas como na sobrevivência de células efetoras do sistema imunológico, encontrando-se significativamente implicadas na PN. (16) Está bem estabelecido que as citocinas do tipo 2, como a IL-4, IL-5 e a IL-13, desempenham um papel importante na mediação da inflamação da PN. Estas citocinas são produzidas pelas células Th2, pelos mastócitos e pelas ILC2. (conforme apresentado na Figura 1) (13, 16)

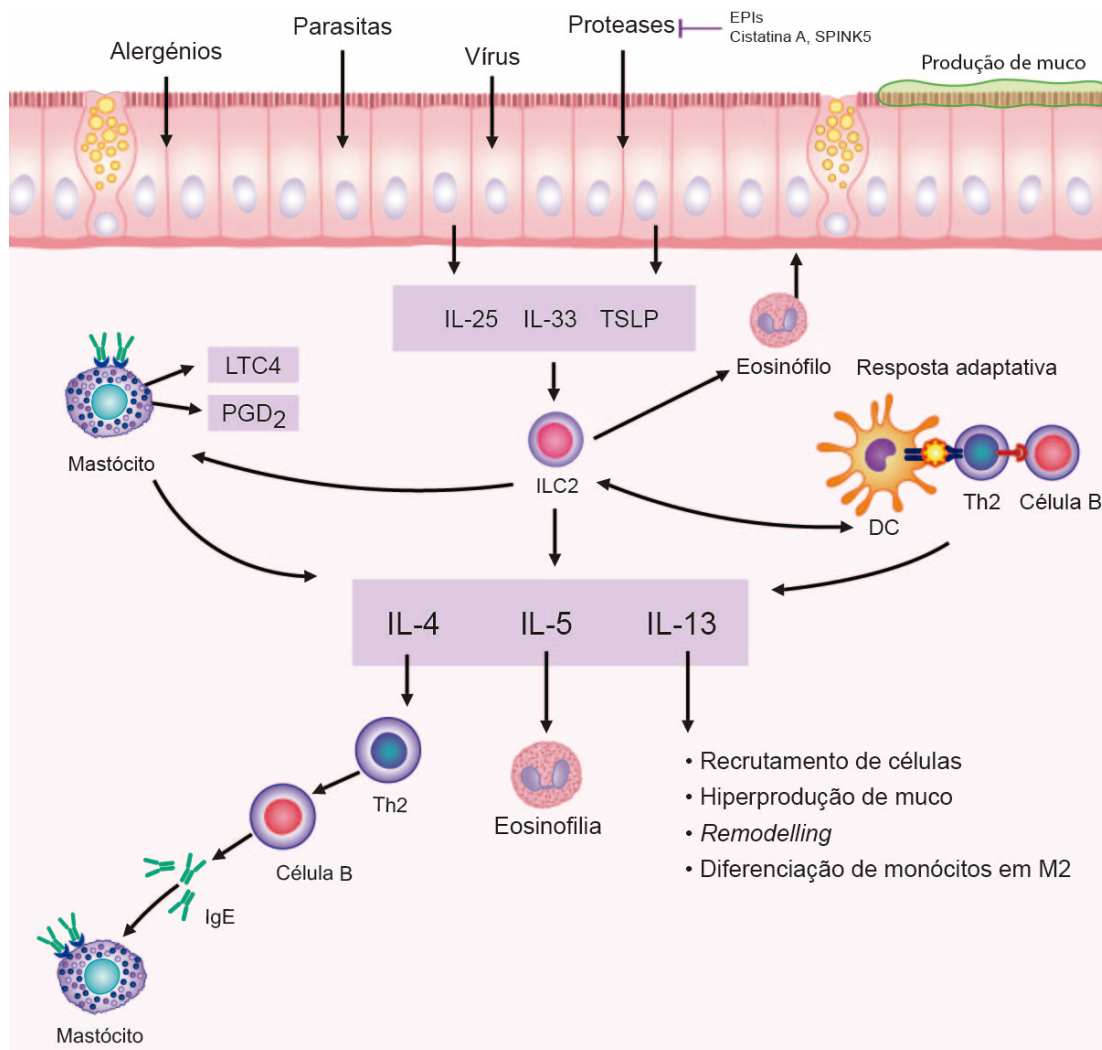


Figura 1. Papel da inflamação do tipo 2 na RSCcPN. DC, Célula Dendrítica; Ig, Imunoglobulina; IL, Interleucina; ILC, Célula Linfóide Inata do tipo 2; LTC4, Leucotrieno C4; M2, Macrófago M2; PGD2, Prostaglandina D2; Th2, Célula T helper-2; R, Recetor; TSLP, Linfoproteína Estromal Tímica. Adaptado de *Hulse et al.* (16)

As células Th2 ativadas por células apresentadoras de antígeno (APC), como as DCs e as células B, quando associadas a um ambiente de citocinas Th2, originam citocinas deste perfil. As citocinas tipo 2 incluem a IL-4, a IL-5 e a IL-13 e são capazes de recrutar e/ou ativar mastócitos, eosinófilos, basófilos, células caliciformes, macrófagos M2, células B, entre outras, mas também de conceder respostas teciduais resultantes destas células inflamatórias. (16)

A ativação de mastócitos ocorre por inúmeros agentes e estímulos inespecíficos, mas são os alérgenos/antígenos por ligação às IgEs, que recobrem a sua superfície, as formas mais habituais. Essas IgEs são produzidas sistemicamente, na atopia, ou no microambiente focal, designado entopia. A desgranulação conduz à libertação de

mediadores inflamatórios como a histamina, a PGD₂, a LT e as citocinas do tipo 2, que aumentam a resposta inflamatória alérgica. (16, 32, 62)

Por outro lado, foi sugerido recentemente que na resposta inata, as proteases exógenas dos alergénios, patogénios e outros estímulos, são capazes de induzir citocinas derivadas do epitélio, como a TSLP, a IL-33 e a IL-25, sendo que aquelas conduzem à ativação de ILC2 e, conseqüentemente, à libertação de citocinas do tipo 2, principalmente de IL-5 e IL-13, sem necessidade de APC ou antígeno. (13, 16, 27, 55)

A atividade proteásica dos alergénios é crítica, pelo que inibidores de protease endógena (EPI) diminuem a secreção de IL-33, IL-25 e TSLP, prevenindo, assim, o início ou a exacerbação da inflamação do tipo 2. (13)

Kouzaki et al reportaram que inibidores endógenos de cisteínas e serina-protease, nomeadamente a cistatina A e a SPINK5, são menos expressos nos tecidos da PNE que na PNNE. Desta forma, um desequilíbrio entre proteases do alergénio e os EPIs pode resultar numa iniciação ou exacerbação da inflamação do tipo 2 na RSCcPN. (63)

A IL-4 induz a diferenciação de células T *naïve* em linfócitos Th-2 e *switch* de isótipo de células B em plasmócitos produtores de IgE. (12, 64) Por outro lado, a IL-5 induz eosinofilia por meio do recrutamento, ativação e sobrevivência de eosinófilos, e está presente em 85% dos pólipos nasais. (19) Uma intensa ativação dos eosinófilos, um atraso na apoptose e a presença de outros fatores desencadeantes, resultam numa via de morte não apoptótica de eosinófilos, designada por *eosinophil extracellular trap cell death*, que contribui para um muco mais viscoso e defeitos epiteliais. Conseqüentemente, este processo pode danificar ainda mais o epitélio e conduzir à formação de cristais de *Charcot-Leyden*. A deposição desses cristais leva a uma inflamação neutrofilica secundária e *neutrophil extracellular traps*, culminando em dano tecidual e numa provável resistência ao tratamento com Cx. (12)

A IL-13 regula a síntese local de IgE, hiperprodução de muco, fibrose subepitelial (13, 64) e conduz à diferenciação de monócitos em macrófagos ativados (M2). (12) A produção de IL-13 leva à expressão da proteína de adesão da célula endotelial vascular-1 e moléculas de adesão intercelular-1, permitindo o recrutamento de linfócitos, eosinófilos e basófilos. (12)

A TSLP apresenta um amplo espectro de funções como a capacidade de estabelecer um meio inflamatório do tipo 2 dentro do PN, amplificar a ativação de ILC2 e o potencial de distorção Th2 das DCs residentes nos pólipos. (16, 65) Além da TSLP, a IL-25 e a IL-33 promovem o recrutamento de ILC2, aumentando a resposta da Th2. (19)

3.4 Células efetoras da imunidade inata

Estando a expressão de citocinas e quimiocinas aumentada, é de esperar que os níveis de células efetoras imunes inatas também se encontrem elevados. (16)

Os mastócitos têm sido alvo de estudo devido à sua capacidade de recrutar eosinófilos e basófilos. (10) Os seus grânulos contêm aminas vasoativas (como a histamina) que induzem vasodilatação e edema tecidual. (10, 32) Desta forma, o seu papel na PN centra-se no seu potencial em induzir, aumentar e manter a inflamação eosinofílica através de mecanismos dependentes ou não de IgE. (8)

Os mastócitos humanos são classificados em 2 subtipos consoante o conteúdo de protease, designadamente: i) os mastócitos que contêm triptase e quimase e ii) os que contêm apenas triptase. A triptase é considerada um marcador de proteína de mastócitos e o número total de células positivas para protease reflete a soma dos dois subtipos de mastócitos. (66) Os mastócitos intraepiteliais nos pólipos mostram apenas o fenótipo com triptase, pelo que estão aumentados em doentes com asma e esofagite eosinofílica com dominância da inflamação do tipo 2. Os mastócitos e os seus subconjuntos encontram-se significativamente elevados na PN. (13) A quimase é capaz de induzir a secreção de muco pelo que pode ter um papel importante na hiperprodução de muco. (16) Na DREA, a síntese reduzida de PGE2 pode resultar numa desestabilização dos mastócitos, favorecendo um acréscimo de libertação de histamina e PGD2, bem como de recrutamento de eosinófilos e células Th2. (67)

Os basófilos têm um papel importante nas doenças alérgicas e na imunidade contra parasitas (8). No entanto, o número de basófilos na DREA é menor quando comparado à RSCcPN, o que pode refletir desgranulação desses basófilos (10). Os níveis de basófilos correlacionam-se positivamente com os níveis de eosinófilos e com o prognóstico da PN. (4, 16)

Os eosinófilos estão associados à imunidade inata e adaptativa e têm funções citotóxicas potentes. (27) Estas células produzem proteínas catiónicas tóxicas que podem causar danos às células epiteliais, sendo que, há muito tempo, têm sido associadas à RSCcPN. Recentemente, foi estabelecido que os eosinófilos, para além de produzirem uma variedade de moléculas pró-inflamatórias e contribuir para a inflamação do tipo 2, têm a capacidade de manutenção das células plasmáticas e de produção de anticorpos na medula óssea, demonstrando ativar as células T durante as respostas inflamatórias. (16) Estudos recentes têm mostrado que a PN se caracteriza por uma inflamação predominantemente eosinofílica. Doentes com DREA têm contagens superiores de eosinófilos comparativamente à RSCcPN isolada. (12) Os

LTC4 têm origem primária nos mastócitos brônquicos, no entanto podem ser igualmente produzidos pelos eosinófilos. (37)

As ILC são um tipo particular de células linfocíticas que contribuem para as respostas imunes ao libertarem citocinas associadas aos fenótipos de células T, nomeadamente Th1 (ILC1), Th2 (ILC2) e Th17 (ILC3). Aquelas desempenham um papel importante na imunidade inata contra microrganismos e outros alérgenos, mas também auxiliam à recuperação das mucosas decorrentes de agressão inflamatória e remodelação de tecidos. (20) A sua ativação e proliferação desregulada são fatores críticos para a manutenção da cronicidade da inflamação. (27)

Como referido anteriormente, na PN há uma elevação de ILC2 (16), que produz citocinas do tipo 2 e são controladas pelo fator de transcrição *GATA-3*. Estas são importantes nas respostas imunes iniciais à infeção por parasitas, na resposta alérgica e na reparação de tecido pulmonar. (16, 27) Sendo um grupo de células mais recentemente identificadas, a contribuição das ILCs na patogénese da inflamação nas vias aéreas superiores necessitam de estudos mais aprofundados. (20, 27)

O papel dos neutrófilos na PN é subestimado comparativamente às implicações dos eosinófilos na inflamação do tipo 2. No entanto, estudos sobre a fisiopatologia da PN têm vindo a revelar um papel mais relevante dos neutrófilos do que se considerava anteriormente. O seu contributo tanto pode ser benéfico como prejudicial, isto porque são capazes de fagocitar microrganismos e gerar produtos antimicrobianos, como espécies reativas de oxigénio e proteases, que por sua vez podem exacerbar o dano e a inflamação dos tecidos. (17)

Os macrófagos são reconhecidos por serem polarizados pelo seu microambiente, especialmente por citocinas Th2 e patogénicos. (13) Existem 2 tipos de macrófagos ativados, nomeadamente: os macrófagos M1 que se desenvolvem como resposta a estímulos pró-inflamatórios, como as citocinas tipo 1 (IFN- γ) ou proteínas membranares de bactérias (LPS), bem como os macrófagos M2, ativados alternativamente, que apresentam fagocitose reduzida (12) e são induzidos pela exposição a citocinas do tipo 2, incluindo IL-4 e IL-13, o que promove a inflamação alérgica. (12, 13, 61) Na PN, há um maior número do subgrupo de macrófagos M2, provavelmente explicado pelo perfil inflamatório tipo 2 característico da RSCcPN ou pela presença de mastócitos e ILC2. (13, 61)

Evidências recentes mostram que as plaquetas ativadas aderentes aos leucócitos do tecido estimulam o estado inflamatório, constituindo uma fonte significativa de CisLTs e PGD2 na PN, mais especificamente, na DREA. Desta forma, nestes doentes, as

terapias direcionadas para as plaquetas estão em estudo como o prasugrel e o ifetroban. (10, 62, 68)

3.5 Imunidade adaptativa

As células T são muito importantes na imunidade adaptativa, não só pelas suas funções citotóxicas diretas como pela sua capacidade de intervir diretamente em respostas imunes em curso e fundamentalmente pela capacidade de indução de memória imunológica. (7) Este tipo de células está aumentado nos tecidos nasais onde desempenham inúmeras implicações na patogénese da RSCcPN. (10, 16)

Na PN dos doentes europeus, uma grande fração de células T CD4+ diferenciam-se em células efectoras Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), enquanto nos doentes asiáticos as células T têm maior probabilidade de libertar mediadores inflamatórios do tipo 1 (IFN- γ) e tipo 17 (IL-17A). (7, 20)

Também pode ser demonstrado em alguns doentes um aumento de células do tipo Th9 (IL-9) na PN. A IL-9 é capaz de aumentar a produção de muco e favorecer o desenvolvimento de tumores, parasitose e inflamação alérgica. A sua expressão favorece um ambiente pró-inflamatório ao induzir o crescimento de células epiteliais mucosas, de células epiteliais glandulares e infiltração de células inflamatórias. Por fim, as células Th22, que produzem IL-22, são protetoras da superfície de barreira e promotoras da recuperação de tecidos inflamados e lesados. (20)

É provável que algumas células T sejam reativadas e expandidas localmente face à presença profusa de DCs ativadas. A elevada expressão de quimiocinas que determinam quimiotatismo para células T nos pólipos, sugere que células T desloquem-se continuamente para este local para participar na resposta inflamatória. (16)

Outro subconjunto de células T são as células Treg. A função da célula Treg de CD4+ em doentes RSCcPN pode ser prejudicada, isto porque estudos mostraram que na PN a expressão de mRNA da proteína *Forkhead box 3 (FOXP3)*, os níveis de TGF- β e IL-10 estão diminuídos e os níveis de *SOCS3* (regulador negativo da expressão de *FOXP3*) estão aumentados. O desequilíbrio entre funções efectoras e reguladoras das células T podem contribuir para uma resposta inflamatória crónica, em curso, na PN. (7, 10, 16, 20) Alguns outros tipos de células Treg induzíveis não expressam *FOXP3*, pelo que a literatura, mais atual, não aborda se há alguma diferença nesses fenótipos, potenciais de células Treg, em doentes com RSCcPN. (16)

Os linfócitos B são componentes da resposta imune adaptativa, produtoras de imunoglobulinas, citocinas e na potente capacidade de apresentação antígenica. (10, 16, 69)

Está cada vez mais claro que as células B desempenham um papel importante na perpetuação das reações inflamatórias na PN. (69) As células B encontram-se significativamente elevadas nos tecidos que pode em parte ser secundária a um aumento da expressão das quimiocinas CXCL12 e CXCL13 ou a um aumento do fator de ativação de células B (*BAFF*) (7, 16) e IL-6 (fator que induz proliferação de ativação de células B). (14) A *BAFF* é importante na ativação e sobrevivência das células B em órgãos linfoides secundários e pode contribuir para o acúmulo de subconjuntos de células B ativadas e anticorpos na PN. (16)

Há evidências que sugerem que as células B se diferenciam dentro do tecido nasal, com diferenciação em células produtoras de imunoglobulinas, nomeadamente IgG, IgE e IgA, que estão aumentados nos pólipos. (10, 14) No entanto, não se encontram aumentados na circulação dos pacientes com RSCcPN (16, 19), sugerindo que a produção local de Igs ocorra para fins de defesa do hospedeiro devido à colonização frequente e/ou infecção. (10)

Também foi relatado um aumento dos auto-anticorpos anti-dsDNA IgG e IgA no tecido dos pólipos (69), propondo que a autoimunidade e autoanticorpos podem desempenhar um papel importante nesta doença. (19)

3.6 Remodelling

Os pólipos nasais caracterizam-se por um tecido estromal edematoso, formação de pseudoquistos (10, 16, 70) e redução do conteúdo de colagénio. (71) A retenção de proteínas plasmáticas, como a albumina, auxilia no tamanho e no crescimento do pólipo, no entanto os mecanismos subjacentes à retenção dessas proteínas permanecem incertos. Estudos recentes propõem que a deposição de fibrina contribua para a retenção de proteínas plasmáticas exsudadas e assim perpetuar o edema. (13)

Takabayashi et al. descreve que as citocinas do tipo 2 podem promover a deposição de fibrina nos pólipos através de 2 mecanismos importantes. (13) Por um lado, os macrófagos M2, induzidos alternativamente por citocinas Th2, são os principais produtores de fator XIII-A, um iniciador da cascata da coagulação, capaz de aumentar a deposição de fibrina e, conseqüentemente, contribuir para o edema do tecido. Tanto os níveis de fibrina como do Fator XIII-A estão significativamente elevados na PN. (10, 13, 16)

Outro mecanismo parece resultar de uma diminuição dos níveis do ativador do plasminogénio tecidual (tPA) e de um marcador de degradação da fibrina (dímeros D). (16) O plasminogénio é ativado, pelo uPA (ativador plasminogénio uroquinase) e tPA (ativador do plasminogénio tecidual), para formar plasmina que por sua vez é responsável pela fibrinólise. Desta forma, tem a capacidade de prevenir ou reverter o excesso de deposição de fibrina nos tecidos, no entanto, a atividade do tPA é inibida pelas citocinas do tipo 2, destacando a IL-4 e a IL-13. Esta diminuição aumenta a suscetibilidade à deposição de fibrina no tecido uncinado, clarificando o motivo pelo qual os pólipos são mais comuns ao redor do meato nasal médio e não nas conchas inferiores. (10, 13) Na Figura 2, procura-se esquematizar estes aspetos.

Na PN parece existir uma menor expressão de tPA mas a expressão de uPA permanece inalterada. (71) O dupilumab, anticorpo anti-IL4/IL-13, pode subseqüentemente reestabelecer a produção de tPA, o que ativaria a fibrinólise e resultaria na redução de NP. (13)

Evidências mostram que o tPA pode ligar-se ao *lipoprotein receptor-related protein-1* (LRP-1). Esta ligação induz fosforilação da tirosina do recetor, levando à produção de colagénio pelos fibroblastos. A confirmar-se esta redução de tPA, ficaria explicada, a redução da produção de colagénio relatada na PN. (71)

Imoto et al. apoiou este estado pró-coagulante aumentado nas cavidades nasais dos doentes com PN, tendo demonstrado que os níveis do inibidor de fibrinólise ativável pela trombina, encontra-se aumentado nos pólipos, regulando negativamente a atividade da plasmina. Daqui resulta numa diminuição da fibrinólise, aumentando ainda mais a deposição de fibrina. Em conjunto, a trombina pode desempenhar um papel central na formação de um ciclo vicioso, levando à ativação da coagulação e atenuação da fibrinólise, que pode resultar na remodelação do tecido na PN. (72)

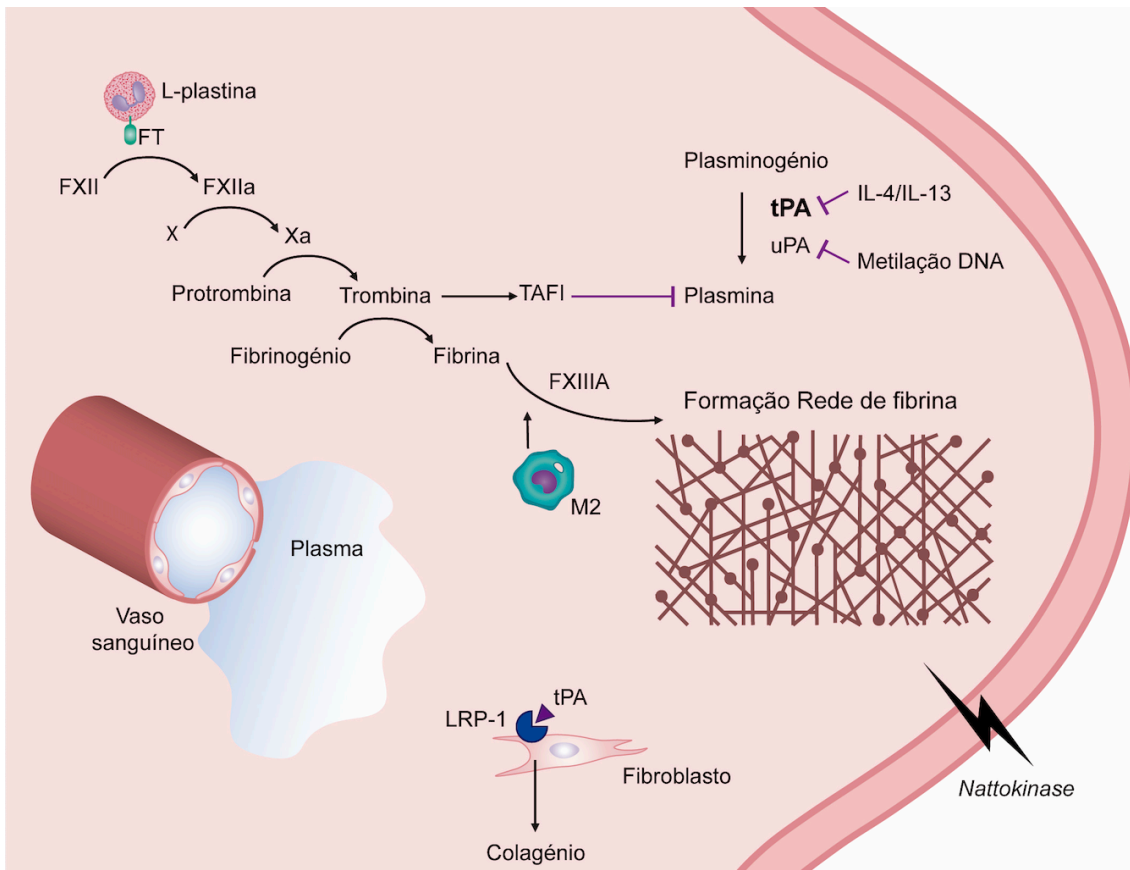


Figura 2. Modelos hipotéticos para explicar o papel da coagulação e da fibrinólise na deposição excessiva de fibrina e baixa fibrose nos pólipos eosinofílicos. FT, Fator Tecidual; IL, Interleucina; LRP-1, *Lipoprotein receptor-related protein-1*; M2, Macrófago M2; TAFI, Inibidor de Fibrinólise Ativável pela Trombina; tPA, Plasminogênio Tecidual; uPA, Ativador Plasminogênio uroquinase. Adaptado de *Takabayashi et al.* (13)

A L-plastina, uma proteína de ligação à actina específica de leucócitos, encontra-se aumentada nos tecidos dos PN. Um estudo mostra que esta proteína pode estar envolvida na translocação do fator tecidual para a superfície dos eosinófilos, que por sua vez inicia a cascata de coagulação extrínseca e induz a deposição anormal de fibrina. (70)

Recentemente, foi demonstrado que a *nattokinase*, uma serina-protease com forte atividade fibrinolítica, diminuiu o tamanho do PN excisado *in vitro* determinando a degradação da fibrina do tecido. Além disso, houve uma diminuição significativa na viscosidade das secreções nasais, sugerindo-se, pois, que a *nattokinase* pode ser uma opção terapêutica alternativa. (73)

Este desequilíbrio na formação e degradação da fibrina pode levar a um aumento desta deposição de fibrina contribuindo para a retenção das proteínas plasmáticas,

remodelação tecidual, aderência de muco, perpetuando, deste modo, o edema do PN. (10, 13)

Por último, a metaloproteinase da matriz (MMP) e o TGF- β podem estar implicados na remodelação dos tecidos. As MMPs são enzimas proteolíticas que degradam vários componentes da matriz extracelular e contribuem para mudanças histológicas. A MMP-9 foi relatada como aumentada nos pólipos. A doxíciclina tem como alvo as MMPs e revelou diminuir os níveis de MMP-9 nas secreções, alterar o tamanho do pólipo e melhorar a cicatrização pós-operatória. (69) O TGF- β apresenta efeitos sobre as células do sistema imunitário e fibrose ao aumentar a deposição de colagénio. Os resultados dos níveis do TGF- β são díspares, mas a maioria dos estudos sustentam uma diminuição dos níveis na PN. (74)

3.7 Patogénese da DREA

A DREA é caracterizada por uma reação de hipersensibilidade não-IgE desencadeada por inibidores COX-1/ aspirina, não associados à doença alérgica subjacente. (62) O metabolismo do ácido araquidónico pode seguir duas vias: a via da 5-lipoxigenase e a via da COX-1. Na DREA há uma desregulação deste metabolismo secundário à inibição da via COX-1, que leva a um desvio dos produtos pela via lipoxigenase. Daqui resulta uma hiperprodução de cisteinileucotrieno (CisLTs), nomeadamente de leucotrieno (LT) C₄, D₄ e E₄, que são mediadores pró-inflamatórios que estimulam a broncoconstrição, a inflamação eosinofílica, a hipersecreção de muco e aumento da permeabilidade vascular. Adicionalmente, observa-se uma diminuição de prostaglandinas (PG) E₂, resultando numa cessação dos efeitos inibitórios sobre eosinófilos e mastócitos potenciando ainda mais esta hiperprodução de leucotrienos. Este desequilíbrio PG/LT contribui para o estado pró-inflamatório da mucosa nasossinusal e respiratória. As citocinas e quimiocinas, como a IL-5, a IL-3, a IL-33 e a eotaxina, encontram-se elevadas, assim como IFN- γ (37, 62, 68, 75), demonstrando uma sobreposição com os doentes RSCcPN tolerantes à aspirina. (68)

3.8 Outros mecanismos

A angiogénese tecidual pode desempenhar um papel importante em inúmeras patologias não neoplásicas. (76) O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um mediador pró-angiogénico, que induz a proliferação, migração e sobrevivência endotelial, hiperpermeabilidade vascular e participa na inflamação crónica e cicatrização de feridas. (74) Num estudo foi demonstrado que na PN há um aumento da expressão

de fatores angiogénicos como VEGF, angiopoietinas -1 e -2 e SDF-1 α e -1 β , bem como nos respetivos recetores, comparativamente a amostras de tecido normal. Estes resultados suportam a hipótese de fatores pró-angiogénicos poderem estar envolvidos na patogénese da doença. (76)

A Vitamina D é conhecida pelas suas funções imunomoduladoras na imunidade inata e adaptativa locais e na ação em processos inflamatórios crónicos, como é o caso da PN. Os recetores vitamínicos estão presentes em vários tipos de células (células T, células B, macrófagos, DCs) e podem reduzir o nível de citocinas libertadas por células inflamatórias. (77, 78) Em 2020, um estudo mostra uma correlação significativa entre a deficiência de vitamina D e o aumento da inflamação em doentes com ON, influenciando a gravidade da doença. (78) A suplementação vitamínica provavelmente pode reduzir efetivamente as taxas de infeção (77) e de inflamação. (78)

4. Enquadramento diagnóstico e biomarcadores

4.1 História Clínica

A realização de uma história clínica completa e uma observação cuidada das cavidades nasais são os pilares para um diagnóstico correto da PN.

Deve ser realizada uma história clínica detalhada na qual deve ser questionado sobre a sintomatologia, o tempo de evolução (superior a 12 semanas), a presença de atopia, de uma doença subjacente como a asma ou a presença de história prévia de reações a qualquer inibidor da COX-1. (7, 62)

A sintomatologia é heterogénea e relaciona-se com o crescimento dos pólipos no interior das cavidades nasais. Desta forma, estes doentes podem ser assintomáticos (2) ou ter clínica dominada por anosmia/hiposmia e obstrução/congestão nasal. (15, 19) O aumento dos pólipos pode causar distúrbios do sono (24) e impedir a drenagem dos seios da face resultando em sintomas de sinusite crónica como rinorreia, pressão e/ou dor facial (1). Deve também ser questionado sintomas alérgicos como estertores, rinorreia aquosa, prurido nasal, lacrimejo ocular ou mesmo sintomatologia dependente de compromisso brônquico. (8)

Na DREA, o quadro clínico pode se iniciar 20 minutos até 3 horas após a ingestão da aspirina resultando num amplo espetro de reação de hipersensibilidade como a rinorreia, congestão nasal, lacrimejo ocular, broncoespasmo, rubor cutâneo, urticária ou mesmo anafilaxia. (62)

A epistáxis normalmente não ocorre em pólipos múltiplos benignos, pelo que a sua ocorrência pode indicar uma lesão de maior gravidade na cavidade nasal. (1, 47)

A gravidade dos sintomas deve ser avaliada regularmente, estando recomendado o uso do Teste de Resultado Sino-nasal de 22 itens (SNOT-22), que avalia 22 sintomas ou consequências sociais e emocionais da doença, numa escala de 0-5. (24) Também pode ser usada uma escala analógica visual simples que avalia numa escala de 0 a 10 a gravidade geral dos sintomas (0-3: condição leve; >3-7: condição moderada; >7-10: condição severa). (24)

4.2 Exame objetivo

O diagnóstico é baseado na identificação dos pólipos edematosos em ambas as fossas nasais, por rinoscopia anterior. (3) A rinoscopia anterior pode mostrar massas polipóides bilaterais, únicas ou múltiplas, móveis, com coloração habitualmente acinzentada, lisas e semitranslúcidas na cavidade nasal. (1) Estes procedimentos genericamente identificam os pólipos de maiores dimensões (24), no entanto, a sua não visualização não exclui a presença de pólipos. (3)

4.3 Exames complementares de diagnóstico

A visualização completa dos pólipos e regiões adjacentes das cavidades nasais e seios da face é importante para um correto estadiamento da doença. (1)

A endoscopia nasal pode ser realizada com ou sem descongestionante (1) e revela prolapso para fora (meato médio) ou para dentro (sulcos olfativos) em relação aos cornetos médios. (2, 7, 8) O estadiamento endoscópico *Lund-Kennedy* classifica os pólipos em cada narina, de acordo com a escala apresentada na Tabela 1 (3)

Tabela 1. Estadiamento endoscópico *Lund-Kennedy* dos pólipos nasais. Adaptado de *Melia et al.* (3)

| | |
|------------------------------|---|
| Pólipos | 0 = ausência de pólipos 1 = pólipos apenas no meato médio 2 = pólipos além do meato médio |
| Edema da mucosa nasal | 0 = ausente 1 = leve 2 = severa |
| Secreção nasal | 0 = ausente 1 = clara e fina 2 = purulenta e espessa |
| Tecido cicatricial* | 0 = ausente 1 = leve 2 = severa |
| Crosta* | 0 = ausente 1 = leve 2 = severa |

*Usados apenas na avaliação pós-operatória.

A Tomografia computadorizada (TC) dos seios perinasais avalia a extensão da doença e classifica o grau de opacificação dos seios. (Tabela 2), sendo que a mesma deve ser considerada no planejamento da abordagem cirúrgica e nos casos de doença unilateral, com suspeita de malignidade. (1, 3)

Tabela 2. Sistema *Lund-Mackay* para o estadiamento da RSC. Adaptado de *Melia et al.* (3)

| Seios Perinasais | Direita | Esquerda |
|--|----------------|-----------------|
| Maxilar 0, 1, 2 | | |
| Etmoidal anterior 0, 1, 2 | | |
| Etmoidal posterior 0, 1, 2 | | |
| Esfenoidal 0, 1, 2 | | |
| Complexo osteomeatal 0*, 2* | | |
| Total de pontos à esquerda e à direita | | |

Legenda: 0 = sem anomalias; 1 = opacificação parcial; 2 = opacificação completa. 0* = não ocluído; 2* = ocluído.

A radiografia simples dos seios da face não está preconizada para o diagnóstico. (3) Todavia, a ressonância magnética pode ser útil para excluir a hipótese de malignidade ou de suspeita de extensão intracraniana. Em casos suspeitos, a realização de biópsia auxilia o diagnóstico definitivo da doença. (47)

4.4 Outros exames

Com o objetivo de quantificar a restrição das vias aéreas podem ainda ser efetuados os seguintes exames: rinomanometria, rinometria acústica, *peak inspiratory flow* nasal, testes de função pulmonar e testes olfativos. (1, 3)

Se existir suspeição de associação a outras patologias relacionadas são fundamentais outros procedimentos de diagnóstico, nomeadamente a realização de prova de provocação com aspirina (oral, brônquica ou nasal) (62), testes cutâneos alérgicos (24, 38), teste do suor, teste genético e culturas de fungos. (1, 3, 41)

4.5 Biomarcadores

Os biomarcadores são necessários para que se identifiquem os endotipos relevantes, permitindo uma análise da inflamação da mucosa e, assim, monitorizar a terapêutica, presumir a gravidade e recorrência da doença e potencial comorbilidade asmática. (14)

Os meios para a obtenção dos biomarcadores são os seguintes: sangue periférico, secreções nasais, biópsias de tecido e ar exalado por via nasal. Uma amostra de sangue periférico é significativamente mais fácil de obter do que uma biópsia nasal, no entanto, o sangue periférico pode não refletir as alterações inflamatórias observadas localmente nos pólipos nasais, bem como do microambiente nasal. (7, 19, 69)

A secreções nasais podem ser muito úteis, mas existe uma variabilidade regional na expressão de mediadores inflamatórios numa única cavidade nasal, pelo que a amostra colhida pode não refletir a inflamação crónica nos tecidos nasais. (7, 19)

Na tabela 3, encontram-se identificados os principais biomarcadores, atualmente utilizados, para definir uma inflamação do tipo 2, como a eosinofilia, os níveis de IgE e, em alguns centros especializados, a periostina. Também são apresentados potenciais biomarcadores sob investigação para a RSC.

Tabela 3. Principais biomarcadores utilizados para definir uma inflamação do tipo 2 e potenciais biomarcadores na RSC, fontes e terapêutica direcionada. Adaptado de *Workman et al.* e *Fokkens et al.* (8, 19)

| Biomarcador | Meio de origem | Terapia direcionada |
|--|--|---|
| Eosinofilia | Tecido, lavado nasal, sangue periférico | |
| IgE | Tecido, lavado nasal, sangue periférico | Omalizumab |
| Citocinas IL-4 IL-5 IL-13 IL-25 IL-33 | Tecido, lavado nasal Tecido, lavado nasal Tecido, lavado nasal Tecido, lavado nasal Tecido, lavado nasal | Dupilumab Mepolizumab, Reslizumab Dupilumab |
| Linfoproteína estromal tímica | Tecido, lavado nasal | |
| Periostina | Tecido, secreções nasais, sangue periférico | |
| P-glicoproteína | Tecido, secreções nasais | Verapamil |
| CXCL-12/CXCL-13 | Tecido | |
| Células ILC2 | Tecido | |
| Auto-anticorpos IgG e IgA | Tecido | |
| Óxido Nítrico | Respiração exalada | |
| Recetores gustativos salgado e doce | Tecido, genótipo, teste de sabor | |
| Microbioma | Secreções nasais | |
| Anticorpo IgE para enterotoxinas <i>S.aureus</i> | Tecido, lavado nasal | |
| Metaloproteinases de matriz | Tecido, lavado nasal, secreções nasais | Doxiciclina |
| Oncostatina M | Tecido, lavado nasal | |

Legenda: Ig, Imunoglobulina; IL, Interleucina; ILC, Células Linfóides Inatas.

A determinação da eosinofilia, sérica ou tecidual, oferece informações prognósticas da doença, no entanto na literatura ainda não há um consenso quanto aos *cut-off* preditivos. (13, 17)

Autores sustentam que a eosinofilia sérica pode não refletir a eosinofilia do tecido, pelo que a sua utilidade é limitada. (69) No entanto, *Teranishi et al.* indicam que nos exames histológicos, realizados em pólipos ressecados, há uma correlação fortemente positiva entre a eosinofilia sérica e eosinofilia dos tecidos. (66)

No que concerne à eosinofilia tecidual, a maioria dos autores consideram PNE quando os eosinófilos/*high power field* são superiores a 10 e PNNE, quando os eosinófilos/*high power field*, nos tecidos inflamados, são inferiores a 10. (17, 48)

Num estudo multicêntrico japonês, usaram um *cut-off* maior para definir a RSC eosinofílica (ERSC), eosinofilia tecidual ≥ 70 eosinófilos/*high power field*. Este estudo elaborou um algoritmo de classificação da RSCcPN, tendo em conta a eosinofilia sérica,

a sombra etmóide na TC e presença de comorbilidades, asma brônquica e/ou DREA. Daqui resultam quatro grupos consoante as taxas de recorrência e refratariedade ao tratamento: i) não-ERSC, ii) ERSC leve, iii) ERSC moderada e iv) ERSC severa, sendo as últimas duas consideradas refratárias ao tratamento. (79) A utilização deste sistema de pontuação melhorou o acompanhamento pós-operatório, com a seleção e personalização das opções terapêuticas e correlaciona-se com o prognóstico da PNE no Japão. (28, 66) No entanto, estes dados não foram adotados internacionalmente. (13)

O score proposto pelo estudo japonês apresenta uma sensibilidade e especificidade na previsão de recorrência de pólipos no pós-operatório em RSCcPN, de 83% e 66%, respetivamente. (79) No entanto, há um alto risco de recorrência de pólipos em doentes erroneamente excluídos do grupo ERSC, por apresentarem poucos eosinófilos nos tecidos dos pólipos. (66)

Em 2019, outro estudo demonstrou que, nos doentes com ERSC, o número de mastócitos nos pólipos ressecados era muito inferior aos dos doentes com não-ERSC. Esta correlação negativa, entre o score japonês e o número de mastócitos, pode indicar que a contagem de mastócitos nos tecidos ressecados pode ter outra abordagem para prever a recorrência pós-operatória de pólipos. No entanto, os autores não conseguiram determinar o melhor *cut-off* para estas células presentes em biópsias. (66)

Foi proposto que, após tratamento médico inicial falhado, podem ser obtidas contagens de eosinófilos séricas como marcadores substitutos para doença Th2 subjacente no pré-operatório. (17)

Em alguns centros, a periostina pode ser usada como biomarcador de doença inflamatória tipo 2. (19) É uma proteína produzida pelas células epiteliais em resposta à IL-4 e à IL-13, com papel na fibrose subepitelial das vias aéreas, recrutamento de eosinófilos e angiogénese. Os seus níveis estão elevados no soro dos doentes com RSCcPN, independentemente do estado de asma ou atopia e diminuem após tratamento eficaz, sendo útil na avaliação da eficácia terapêutica. (13, 19)

Atendendo aos biomarcadores disponíveis para definir uma inflamação do tipo 2, é apresentado, na Figura 3, um algoritmo de diagnóstico com o objetivo de diferenciar o subgrupo de doentes com maior gravidade e com maiores taxas de recorrência e refratariedade. Desta forma, pretende-se que auxilie a decisão médica quanto à melhor estratégia terapêutica individualizada.

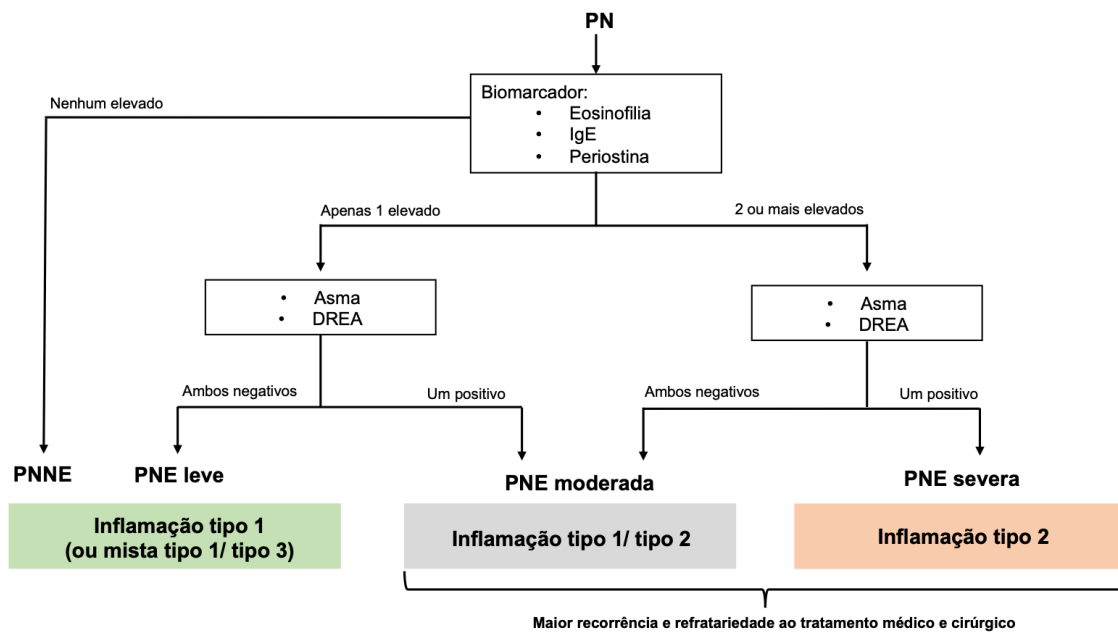


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico para o tipo de inflamação subjacente à polipose nasal. DREA, Doença respiratória exacerbada pela aspirina; Ig, Imunoglobulina; PN, Polipose nasal; PNE, Polipose nasal eosinofílica; PNNE, Polipose nasal não-eosinofílica. Adaptado de Tokunaga et al. (13, 79)

Um biomarcador em estudo é a P-glicoproteína, uma bomba de efluxo *ATP-dependent transmembrane*, regulada positivamente na inflamação da Th2, podendo contribuir para a inflamação ao promover a libertação de citocinas. Esta é secretada nos fluídos nasais, sendo que os seus níveis estão aumentados na RSCcPN. O verapamil antagoniza esta glicoproteína e pode ser uma ação eficaz e segura no tratamento, com melhorias na qualidade de vida dos doentes. (19)

O óxido nítrico (NO) é atualmente um biomarcador do controlo da asma, com níveis mais baixos correspondendo a um melhor controlo da doença. (19) O NO tem como principal fonte as células epiteliais que revestem os seios perinasais e contribui para as defesas locais do hospedeiro, pelas suas propriedades bacteriostáticas e antivirais e pela estimulação da motilidade ciliar. (13, 69)

Doentes com PN apresentam uma diminuição franca do NO nasal exalado secundário à oclusão dos seios da face e interrupção das trocas gasosas com a cavidade nasal. (19, 69)

Níveis reduzidos de NO prejudicam a função mucociliar nas vias aéreas superiores, bem como doentes com FQ e DCP com baixa produção de NO apresentam maior suscetibilidade a infeções respiratórias. Desta forma, a redução da produção de NO nasal pode ser importante na patogénese da RSC eosinofílica. (13)

É relatado um aumento drástico dos níveis de NO nasal após tratamento médico e cirúrgico, sugerindo que a variabilidade de NO nasal ao longo do tempo pode ajudar a avaliar a patência do óstia sinusal e determinar a eficácia das intervenções terapêuticas. Desta forma, a determinação do NO nasal pode ser essencial para a distinção entre indivíduos com ou sem PN. (69)

Os recetores do sabor amargo (T2Rs) têm evidenciado um efeito importante na defesa imunológica das vias aéreas. (19) Estes respondem a produtos bacterianos produzidos por bactérias *Gram*-negativas, como a *Pseudomonas aeruginosa*. Quando são estimulados nas células ciliadas, conduzem a uma resposta antimicrobiana do NO, levando à morte bacteriana direta e ao aumento da frequência do batimento celular. (19, 27) Polimorfismos genéticos específicos, neste recetor, contribuem para diferenças na suscetibilidade a infeções respiratórias (27), ao influenciar esta ação antimicrobiana. (19) O polimorfismo não funcional, *T2R38*, apresenta resultados inferiores após a cirurgia, precisando de maior intervenção e de maior formação de biofilme bacteriano. Uma superativação do recetor do sabor amargo é potencialmente pró-inflamatória e aumenta a recorrência da doença após a cirurgia. (19)

Por oposição, os recetores do sabor doce inibem a cascata antimicrobiana em células quimiossensoriais solitárias. Por isso, numa infeção bacteriana há um consumo da glicose líquida da superfície das vias aéreas que pode desativar os recetores do doce e parar a inibição das ações dos recetores *T2R*. Uma vez que estes recetores são expressos na língua e nas vias aéreas superiores, testes fenotípicos de sabor podem ser utilizados a este nível. (19)

Outros biomarcadores como citocinas, TSLP, CXCL-12/CXCL-13, ILC2, IgG, IgA, microbioma, SE-IgE, MMPs e OSM encontram-se elevados na PN, como já foi, anteriormente, abordado.

5. Enquadramento terapêutico

O tratamento tem como objetivo eliminar os sintomas e os pólipos, de forma a restabelecer a respiração e o olfato, prevenir a recorrência e melhorar a qualidade de vida dos doentes. (3, 5) Baseia-se na irrigação nasal com soluções hipertónicas, tratamento médico e/ou cirúrgico. (24)

5.1 Tratamento médico

Corticosteróides tópicos e sistémicos

A primeira linha de tratamento são os Cx intranasais de ação tópica como a budesonida, a fluticasona e a mometasona. (20) Estes apresentam uma boa segurança (25), contudo têm eficácia limitada na redução dos pólipos e dos sintomas associados. (7, 35) A sua resposta é muito variável na PN, uma vez que atuam melhor num meio eosinofílico que num meio neutrofilico. (14) Os Cx podem afetar diretamente a viabilidade e ativação dos eosinófilos e indiretamente reduzir a libertação de citocinas, refletindo-se numa diminuição da sintomatologia. (3, 62)

Os efeitos adversos dos Cx tópicos são pouco comuns e normalmente ligeiros, tais como a irritação, a secura da mucosa nasal e a epistáxis. (24)

Os Cx em spray nasal têm *outcomes* insatisfatórios possivelmente devido à administração ineficaz de medicamentos em locais de inflamação mais distais e profundos (regiões superior e posterior onde drenam os óstias dos seios da face). Um novo dispositivo designado por *exhalation delivery system* permite a aplicação de Cx tópico que utiliza um *devive* dirigido ao palato mole fechado projetado para fornecer medicamento a estas regiões. Este dispositivo melhorou a sintomatologia (68%), o grau da PN (28% apresentaram eliminação do pólipo em pelo menos 1 narina) e a qualidade de vida e sono dos doentes. Por fim, diminuiu o número de doentes elegíveis para cirurgia (em 62-67%). Estas melhorias aumentam com uma maior duração da exposição do tratamento, o que é concordante com a hipótese de que este novo dispositivo concebido especificamente para doentes com polipose permite uma distribuição aos locais mais superiores e posteriores por períodos prolongado e que o tratamento mais longo pode ser benéfico para alcançar a remissão completa. Este estudo coloca-o no primeiro estadio de tratamento, antes de avançar para um tratamento sistémico ou para uma cirurgia invasiva, nos doentes que não atingiram resultados aceitáveis com Cx intranasais convencionais. (25)

No entanto, as formulações em gotas nasais, possivelmente, são mais eficazes que os sprays devido à sua distribuição dentro das cavidades nasais com uma correta técnica de administração. (5)

Perante sintomas graves ou tratamento inicial sem controlo adequado, pode-se considerar um ciclo curto de Cx sistémicos como a prednisolona. (24) Os Cx orais têm eficácia significativa na redução do tamanho dos pólipos, nos sintomas e no *peak flow* inspiratório nasal, com efeito após 2 semanas de tratamento. (2, 5) No entanto, a sua

eficácia é de curta duração, uma vez que os sintomas reaparecem logo após a sua descontinuação. (25)

Não estão indicados como estratégias de longo prazo, porque quanto maior a dose e duração do tratamento maior a probabilidade de efeitos adversos graves. (5, 35) A sua administração continua pode conduzir a efeitos adversos como supressão adrenal, alteração no metabolismo ósseo e complicações raras, como necrose avascular do colo do fémur, entre outras. (12, 25)

Outra opção é uso de *stents* que libertam mometasona por um período de 30 dias. Estes são inseridos no momento da cirurgia dos seios da face e são responsáveis por diminuir as intervenções cirúrgicas pós-operatórias em 51%, o uso de Cx orais em 40% e a PN em 46% após 1 mês. (7) Têm como objetivo concentrações locais mais elevadas para um melhor controlo da inflamação local. (24)

Tanto a corticoterapia inalada como a sistémica demonstraram eficácia parcial no alívio dos sintomas respiratórios da DREA, mas não suprimiram totalmente as reações de hipersensibilidade. (36)

Antibióticos

Os antibióticos estão indicados no tratamento de exacerbações infecciosas de RSCcPN. (7, 37) O tipo de antibióticos usados, pelos seus efeitos anti-inflamatórios, são diferentes consoante o tipo de inflamação em causa. Num meio neutrofílico, o tratamento a longo prazo com claritromicina é o indicado. (14, 19) Os macrólidos para além da sua ação antibacteriana, têm efeitos anti-inflamatórios ao apresentarem capacidade de melhorar a depuração mucociliar, regular negativamente genes pró-inflamatórios e diminuir a inflamação crónica neutrofílica e eosinofílica. Estudos mostraram que ciclos de longa duração (12 semanas ou mais), pelas suas propriedades imunomoduladoras, são mais favoráveis do que ciclos de curta duração. (3, 80) Já para um perfil maioritariamente eosinofílico a doxiciclina, com alvo às MMP e IgE, é o mais adequado. (14, 19)

Anti-histamínicos

Podem ser benéficos nos doentes com RA concomitante. Nestes doentes há um risco de exacerbações da PN durante a exposição a alérgenos. No entanto, esta opção apenas mostra melhoria da sintomatologia não afetando o tamanho ou o número de pólipos. (1)

Anti-leucotrienos

Esta opção terapêutica tem indicação no subgrupo de doentes com asma e que apresentam intolerância à aspirina (34, 37), bloqueando os efeitos dos leucotrienos. Os antagonistas dos recetores mais usados são em formulação oral (montelucaste e zafirlucaste) que levam diretamente a uma diminuição da produção de Cys-LTs. Outra opção são os inibidores da síntese de leucotrieno (zileuton, por exemplo), contudo necessitam de administração bdiária e monitorização da função hepática. Questionários clínicos revelam uma eficácia clínica muito superior do zileuton em comparação ao montelucaste. (37, 62) Ambos mostraram eficácia em melhorar a função pulmonar, estabilizar a PN e aliviar a qualidade de vida neste subgrupo de doentes. (68)

Antifúngicos

Não mostraram qualquer benefício na sintomatologia, nos marcadores inflamatórios do tipo 2 ou nos scores da TC. (39) O seu uso é desaconselhado na PN, exceto nas situações em que se demostre a presença objetiva e concomitante de infeção fúngica.

5.2 Tratamento cirúrgico

Na polipose isolada, o tratamento é cirúrgico, uma vez que as opacidades etmoidais são secundárias a uma retenção de secreções. (2) Deve ser realizada polipectomia, incluindo a parte polípode que envolve a coana junto com o seu pedículo e a parte de dentro do seio esfenoidal. Nos casos em que a sua excisão não é completa, pode haver recorrência. (47)

Devem ser avaliados para cirurgia os doentes com doença nasossinusal grave e/ou tratamento médico refratário (7) ou contra-indicado (24). A cirurgia endoscópica sinusal funcional é a técnica cirúrgica de eleição e tem como objetivo i) remover os pólipos, melhorar a drenagem e a ventilação dos seios da face, ii) aumentar a administração de corticoides tópicos nos seios perinasais e iii) estudar a histologia do tecido. (17, 62)

É de salientar que a cirurgia não tem um efeito sobre a inflamação da mucosa, pelo que poderá ser necessário administração de Cx tópico, numa fase posterior. (37)

Na DREA, a abordagem cirúrgica funcional é o tratamento de eleição na remoção dos pólipos (75), melhorando a sintomatologia e limitando o uso da terapêutica esteroide sistémica. (4) No entanto, se realizada de forma isolada revela uma taxa de insucesso de até 90%. Esta opção terapêutica é otimizada quando combinada à dessensibilização oral com aspirina 3-4 semanas após a remoção cirúrgica dos pólipos. (62)

Os pólipos podem recidivar posteriormente à cirurgia, nomeadamente se apresentarem comorbilidade asmática ou presença de alergia respiratória. (5) Cerca de 60-70% dos doentes apresentaram recorrência dos pólipos 18 meses após a cirurgia (81) e cerca de 37% precisaram de cirurgia de revisão após 1 ano. (5) Na tentativa de reduzir as taxas de recorrência é recomendado o uso de Cx tópicos ou sistémicos no pós-operatório. (3) O procedimento Draf III pode ser uma alternativa após uma cirurgia funcional pouco eficaz. Este procedimento consiste na remoção do pavimento do seio frontal medial bilateralmente até às órbitas lateralmente e extração do septo nasal superior e o septo intersinusal, resultando numa grande via de drenagem comum dos seios frontais. Também facilita a lavagem dentro dos seios da face. (62) Com este procedimento certifica-se que há a remoção completa da memória imunológica com maior intervalo de tempo de recorrência. (14)

Alsharif et al. desenvolveram uma nova técnica cirúrgica designada por cirurgia *Reboot*, que consiste numa remoção completa do pólipo e da mucosa inflamada de todos os seios perinasais envolvidos, permitindo a reepitelização saudável da mucosa nasal preservada. Esta abordagem reduz a recorrência de pólipos nasais durante 30 meses no pós-operatório. (82)

5.3 Dessensibilização oral à aspirina

Apenas a dessensibilização oral à aspirina suprime completamente a hipersensibilidade à aspirina. (36) Está indicada em doentes com DREA associada a PN refratária à cirurgia, apesar do uso de anti-leucotrienos, Cx nasais e outros tratamentos apropriados. (37, 62, 83)

Segundo a declaração do Consenso Internacional, o tratamento padrão da DREA é a cirurgia endoscópica sinusal com remoção dos pólipos nasais, combinada com a dessensibilização, de forma a prevenir a recorrência. (75) A dessensibilização oral à aspirina consiste na administração de doses crescentes de aspirina até que a reação seja provocada. (62) Existem vários protocolos de dessensibilização (84), não havendo consenso quanto à melhor dose de manutenção que seja tão eficaz como bem tolerada. O mais usado é o protocolo *Scripps-clinics* com uma dose de manutenção de 650 mg oral duas vezes ao dia para o tratamento contínuo. Se revelar melhoria clínica e se bem tolerado, após 6 meses, a dose é reduzida para 325 mg, duas vezes ao dia. (37, 75)

Há evidências que sugerem que esta opção terapêutica, a longo prazo, mostra relação negativa dos níveis de IL-4, PGD₂, LTE₄, IFN- γ e Cys-LT. (62, 68) Além disso, mostrou melhoria da qualidade de vida e dos *scores* de sintomas nasais, uma redução na

recidiva de pólipos, de infecções dos seios e do recurso a Cx sistêmicos após terapia. (55) Mostrou igualmente a redução de intervenções cirúrgicas de revisão. (62)

A dessensibilização com aspirina deverá sempre ocorrer em ambiente hospitalar e com supervisão de especialistas em Imunoalergologia. (83)

Esta apresenta altas taxas de abandono, cerca de 15% a 50%, devido a efeitos adversos gastrointestinais, levando à necessidade de disponibilidade de um especialista. (68) Em 2020, um estudo mostrou que o tratamento pós-operatório com anti-leucotrienos também reduz significativamente a recorrência dos pólipos e melhora a qualidade de vida, tendo sido proposto os anti-leucotrienos como uma opção promissora no tratamento pós-operatório. (67)

5.4 Imunoterapia

Quando existe, concomitantemente, mediação IgE a alérgenos trata-se da única estratégia que modifica a história natural da doença, reduzindo a inflamação, a indução de resposta imune reguladora, a redução dos *scores* de sintomas e de medicação. Naturalmente, que isoladamente não permite a involução do pólipo pelo que deverá ser preconizada em associação com o restante plano de tratamento. (4)

No subgrupo de doentes com RSFA, tratando-se de uma hipersensibilidade do tipo I a fungos, a imunoterapia poderá enfraquecer a resposta imunológica e diminuir a carga de doenças associadas. (39)

5.5 Agentes biológicos

Deverá ser ponderada a utilização de terapêutica biológica em doentes com RSCcPN graves, não controlados com a terapêutica convencional e história de recidivas, pouco tempo depois da cirurgia.(5, 12)

É essencial definir critérios específicos para a indicação dos produtos biológicos, a seleção dos doentes e monitorização da eficácia individual. (12) Segundo a EPOS2020, os produtos biológicos estão indicados em doentes com pólipos bilaterais, submetidos a cirurgia endoscópica sinusal ou que não tendo condições para cirurgia, apresentam três das seguintes características: evidência de doença do tipo 2, necessidade de pelo menos dois cursos de Cx sistêmicos ou uso contínuo de Cx sistêmicos, qualidade de vida significativamente comprometida, anosmia em teste do olfato e/ ou diagnóstico de asma. (Figura 4) (8)

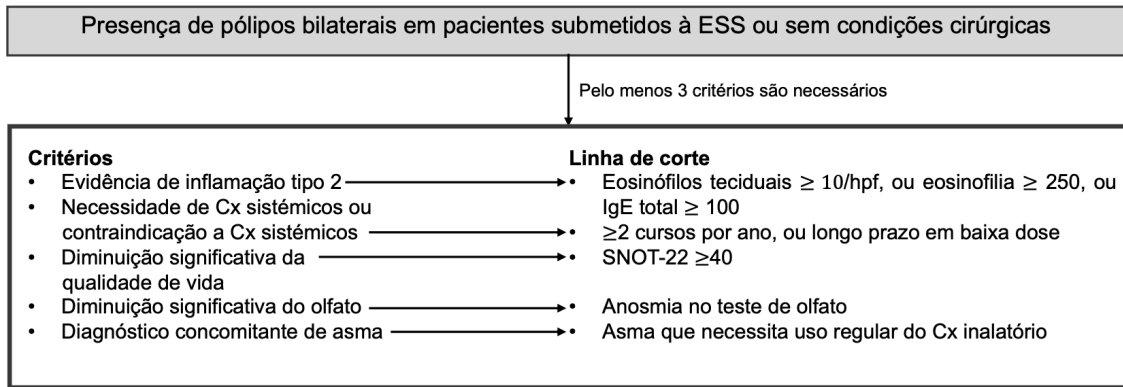


Figura 4. Indicação para tratamento com produtos biológicos na RSC. Cx, Corticosteróides; ESS, Cirurgia Endoscópica Sinusal; hpf, *high power field*; Ig, Imunoglobulina; SNOT-22, Teste de Resultado Sino-nasal de 22 itens. Adaptado de *Fokkens et al.* (8)

O crescente reconhecimento do papel das respostas imunes do tipo 2 na PN, equacionou novas estratégias terapêuticas, entre as quais os anticorpos monoclonais (mAbs). (15) A disponibilidade dos produtos biológicos para o tratamento de RSCcPN grave colmatou em lacunas ainda não atendidas com outras estratégias terapêuticas, permitindo novas opções nestes doentes não controlados. (12)

Dupilumab

É um mAbs totalmente humano contra o recetor da IL-4 (IL-4Ra) que inibe a ação da IL-4 e da IL-13. Atualmente, tem autorização na dermatite atópica e asma eosinofílica. (19, 35)

Em Junho 2019, a *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, aprovou o Dupilumab como terapêutica complementar aos Cx intranasais no tratamento da RSCcPN não controlada (17), com base em dois ensaios clínicos de fase 3, LIBERTY NP SINUS-24 e LIBERTY NP SINUS-52. (35) Estes estudos avaliaram a eficácia e segurança do dupilumab quando combinado com o tratamento padrão (Cx intranasais) em adultos com RSCcPN grave não controlada. (35) Neste grupo de doentes, a adição deste biológico ofereceu uma melhoria significativa da clínica da doença. Os seus efeitos objetivaram-se na redução do tamanho do pólipo e na doença em todos os seios da face, bem como a um alívio sintomático, redução da necessidade de Cx sistémicos e de cirurgia nasossinusal (35), levando a uma melhoria nas pontuações relativas à qualidade de vida. (12)

Nos doentes com asma concomitante, evidenciou-se uma melhoria na função pulmonar e no controlo da asma, independentemente da contagem inicial de eosinófilos. Estes

resultados colocam esta terapia no tratamento simultâneo de várias manifestações de doenças inflamatórias do tipo 2, nas vias aéreas superiores e inferiores. Para além da eficácia clínica, observou-se uma redução dos biomarcadores do tipo 2 no soro e nas secreções nasais dos doentes. Este tratamento demonstrou possuir um bom perfil de segurança, com eventos adversos mais comuns nas primeiras 24 semanas de tratamento, nomeadamente: nasofaringite, conjuntivite, agravamento dos PN, cefaleia, agravamento da asma, epistáxis, reação no local de injeção e algumas situações de agravamento dos PN. (35)

Omalizumab

Altas concentrações de IgE nos tecidos dos pólipos contribuem para a gravidade da doença e comorbilidades, o que torna o seu antagonismo clinicamente relevante. (5)

O Omalizumab, um mAbs anti-IgE humanizado, liga-se seletivamente à IgE livre que leva ao bloqueio da interação desta imunoglobulina com o recetor FcεRI nos mastócitos, basófilos e DCs ativadas e limitação da ativação e proliferação de células Th2. (12, 17, 34, 36)

Este é administrado por via subcutânea (17) e está aprovado na União Europeia e nos Estados Unidos para o tratamento da asma alérgica grave (5, 12, 34) e urticária crónica espontânea. (17) A sua administração intranasal tem sido estudada no tratamento da RA, estando já concluída a fase 3 de ensaios para o tratamento da RSCcPN. (17) Em 2020, houve a aprovação do omalizumab por parte da *European Medicines Agency* e FDA e este tratamento está indicado como complemento aos Cx intranasais no tratamento da RSCcPN em casos em que o controlo da patologia com estes se revela insuficiente. (85, 86)

Gevaert et al. demonstraram que o omalizumab reduziu significativamente os sintomas, o *score* endoscópico da PN e o *score* de *Lund-Mackay*. (32)

Os reduzidos estudos existentes sobre a utilidade do omalizumab na DREA revelaram eficácia clínica na redução da hiperprodução de leucotrienos (62), mesmo tratando-se de uma doença não mediada por IgE. *Cameli et al.* avaliaram retrospectivamente 4 doentes com tríade de *Samter* e concluíram que o omalizumab é um tratamento seguro e eficaz nesta síndrome específica, revelando reduzir as exacerbações da asma e diminuir o uso de Cx orais diários, refletindo-se num maior controlo da doença e numa melhoria dos *scores* de qualidade de vida. Além disso, diminuiu significativamente a contagem de eosinófilos periféricos, o que confirma a eficácia sistémica geral deste biológico na redução da carga da atividade eosinofílica e inflamatória descrita. Estes

autores relataram uma diminuição acentuada das concentrações urinárias de LTE4 e PGD2, reforçando a hipótese da atividade específica do omalizumab na modulação deste subtipo de inflamação. (34)

Outros autores, como *Hayashi et al.*, demonstraram a eficácia do omalizumab em suprimir a ativação mastocitária, bem como na diminuição significativa das concentrações urinárias de LTE4, durante a prova de provocação oral com aspirina. Além disso, mostrou ser efetivo na redução dos sintomas após 24 horas de tratamento e no desenvolvimento de tolerância à aspirina em cerca de 62,5% dos participantes. Por fim, é capaz de melhorar a hipersensibilidade à aspirina após 3 meses de tratamento. Estes dados indicam que o omalizumab pode ser um potencial medicamento no tratamento da DREA. (36)

Mepolizumab, reslizumab e benralizumab

Ainda é incerto se o mAbs humanizado anti-IL5 conseguiria alcançar o interior dos pólipos e determinar uma redução nas contagens de eosinófilos com consequente redução do tamanho do PN, uma vez que a formação do pólipo é possível na ausência de eosinofilia. (5)

O Mepolizumab, um mAbs IgG1 humanizado, liga-se à IL-5 em circulação e bloqueia a sua função inibindo a ligação ao seu recetor. (17) O Mepolizumab, Reslizumab e Benralizumab diminuem a contagem sérica e local de eosinófilos, diminui a dependência a Cx e exacerbações de asma. Aqueles estão aprovados no tratamento de asma eosinofílica severa (12) e na granulomatose eosinofílica com poliangiite. (64) Estes biológicos encontram-se em ensaios clínicos para o tratamento da RSCcPN, sendo que o mepolizumab e o benralizumab encontram-se em fase 3, sendo o estado desconhecido para o reslizumab. (64)

Bachert et al., descreveram que o mepolizumab melhorou a sintomatologia, reduzindo o tamanho do PN, bem como a necessidade de cirurgia. (87)

O reslizumab e benralizumab têm como alvo a IL-5 e o recetor da IL-5, respetivamente. (62) Recentemente, *Bagnasco et al.* mostraram que o benralizumab, após 6 meses de tratamento, tem eficácia na asma grave e na PN, com redução significativa da dependência de Cx. (88)

5.6 Imunomoduladores

O crescente conhecimento sobre as diferentes vias imunológicas permitiu o surgimento de promissoras estratégias terapêuticas imunomoduladoras. (80) A imunomodulação

inclui as diferentes opções terapêuticas reservadas para alterar a resposta imune. Segundo a EPOS2020, no tratamento da RSC, a classe dos imunomoduladores engloba o uso de produtos biológicos e macrólidos. (8) No tratamento da PN, *Halderman et al.* adiciona ainda a esta classe os antileucotrienos. (80)

5.7 Outras futuras abordagens

Abordagens futuras, como técnicas de silenciamento e produção de proteínas antagonistas por bactérias apatogénicas, estão no horizonte. (5)

Uma abordagem inovadora é o silenciamento do *GATA-3*, o principal fator de transcrição para reações inflamatórias do tipo 2 que está sobreexpresso na PN. (27, 68) Desta forma, são desativadas todas as citocinas do tipo 2 e, conseqüentemente, levando à produção de IgE e à redução da eosinofilia dos tecidos. *GATA-3 DNzyme* é um DNA que se conecta ao RNA *GATA-3*, destruindo-o através de uma enzima catalítica. A sua aplicação pode ser por inalação ou spray na mucosa. (5)

As bactérias não patogénicas podem produzir, diretamente na mucosa, proteínas ou seus derivados (5), que podem inibir a colonização de patogénicos, como o *S.aureus*. (27) Uma estratégia utilizada foi o desenvolvimento da *Lactococcus Lactis* geneticamente modificada (5), que pode modificar o microbioma nasal e atingir especificamente germes patogénicos por bacteriófagos. (27) A sua grande vantagem é a sua aplicação local. (5)

No plano de tratamento da PN seria, extremamente, benéfico enquadrar a modulação da disbiose e a erradicação de biofilmes, pelo que terão que ser feitos mais estudos no âmbito desta temática.

5.8 Algoritmo de tratamento

A recente versão da EPOS2020, apresenta um inovador algoritmo para o tratamento da RSC unilateral/localizada (Figura 5) e da RSC difusa/bilateral (Figura 6), baseado no padrão inflamatório em causa (tipo 2 e não-tipo 2). Desta forma, esta versão distancia-se do algoritmo anterior da EPOS, que direcionava o tratamento da RSC considerando, como indicador, a presença ou não de PN.

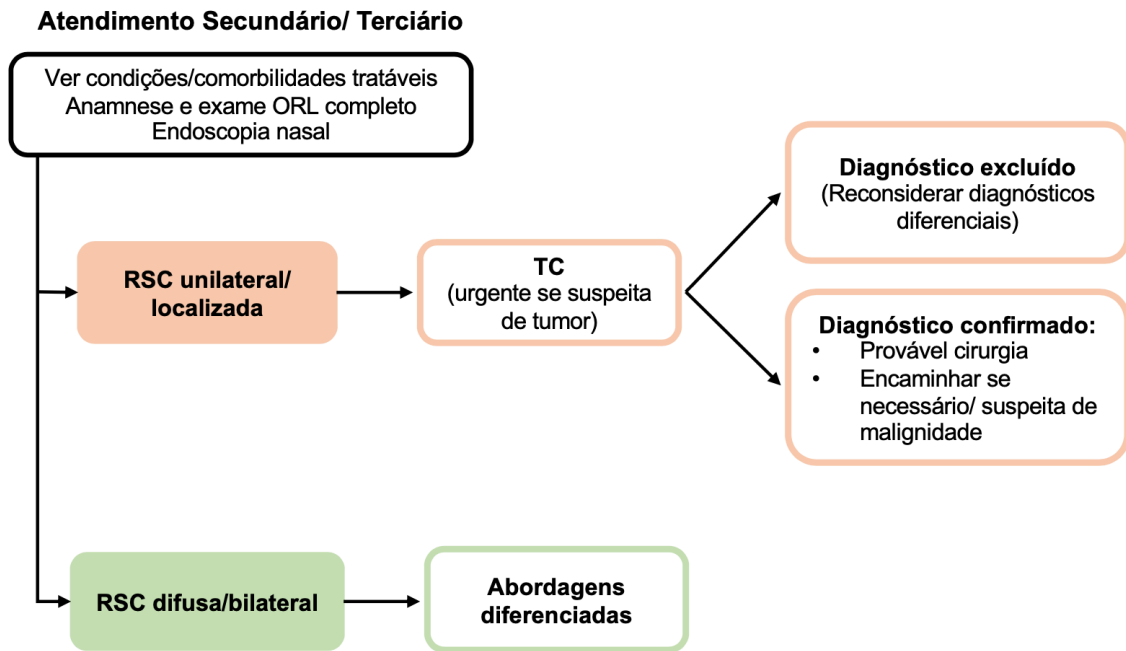


Figura 5. Algoritmo sugerido pela EPOS2020 para o tratamento para a RSC unilateral/localizada. RSC, Rinossinusite Crónica; ORL, Otorrinolaringológico; TC, Tomografia Computorizada. Adaptado de *Fokkens et al.*(8)

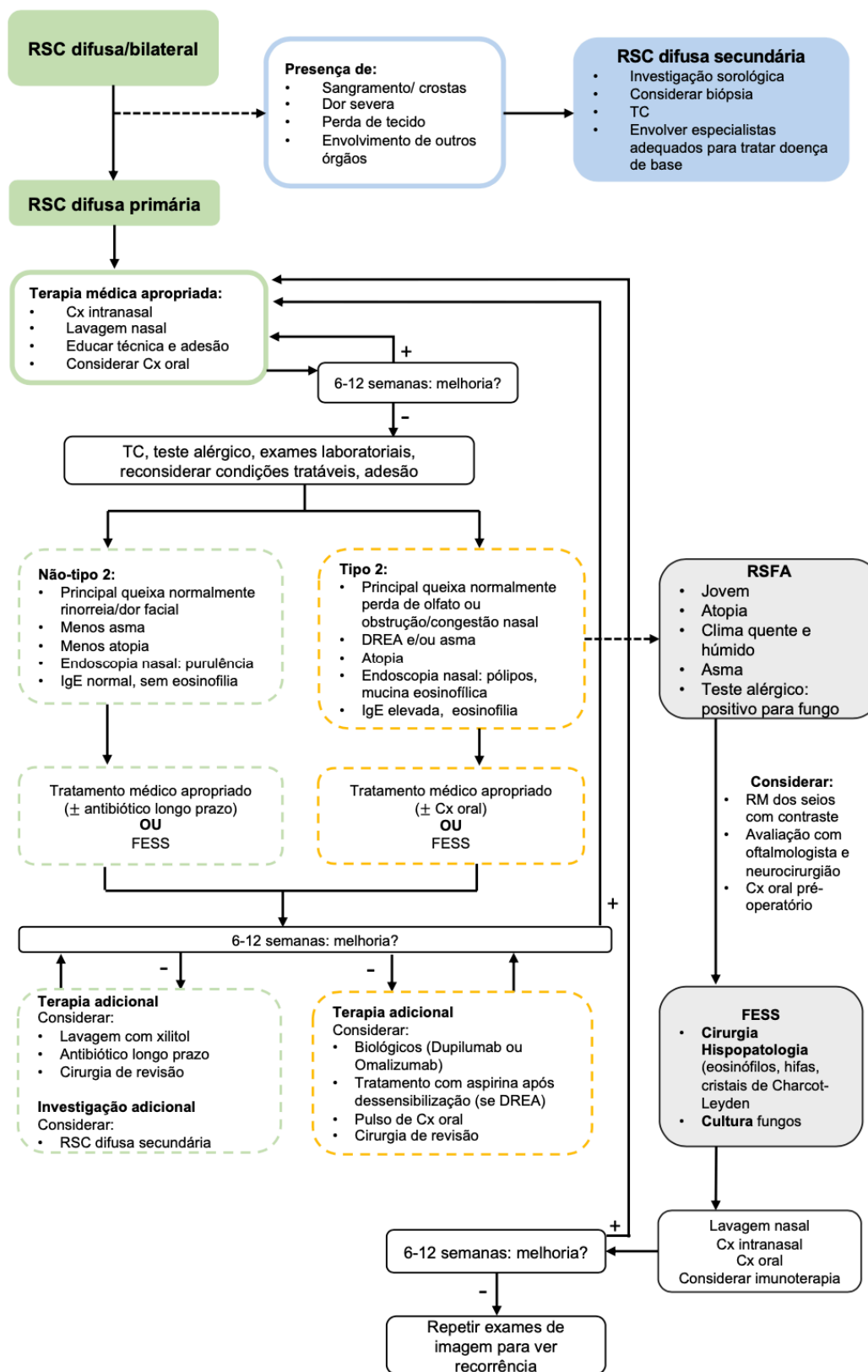


Figura 6. Algoritmo sugerido pela EPOS2020 para o tratamento da RSC difusa. Cx, Corticosteroides; DREA, Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina; FESS, Cirurgia Endoscópica Sinusal Funcional; Ig, Imunoglobulina; RM, Ressonância Magnética; RSC, Rinosinusite Crónica; TC, Tomografia Computorizada. Adaptado de *Fokkens et al.* (8)

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os pólipos nasais são massas pediculadas e edematosas que prolapsam para as cavidades nasais e são vistas como uma manifestação final de uma complexa inflamação crónica da mucosa nasal e seios perinasais.

A sua prevalência é meramente especulativa e são necessários, nomeadamente ao nível da Europa, estudos epidemiológicos mais robustos do ponto de vista científico. A grande limitação destes estudos prende-se com o facto destes serem baseados em questionários de sintomas o que acabam por subestimar a doença, excluindo erroneamente os doentes assintomáticos. Assim, é imprescindível a aplicação de critérios endoscópicos precisos para definir concretamente a prevalência da PN.

Esta patologia associa-se a uma alta morbilidade, cronicidade e impacto económico em saúde, o que justifica a intensa investigação científica realizada nos últimos anos. Apesar das múltiplas pesquisas sobre a PN, continua a ser desafiante pelo seu vasto espectro de fatores etiológicos e fisiopatológicos subjacentes. Não existe apenas uma única hipótese patogénica capaz de explicar a ocorrência de PN na sua totalidade. Esta é uma patologia em constante atualização, estando em desenvolvimento vários estudos, numa tentativa de clarificar a sua fisiopatologia, para que deste modo se consiga alcançar medidas preventivas mais específicas e intervenções clínicas inovadoras e personalizadas.

Parece haver uma variação quanto ao tipo de inflamação existente entre países ocidentais e asiáticos, confirmando a heterogeneidade da doença. No entanto, nos últimos anos esta discrepância tem vindo a diminuir. A este nível, a maioria dos estudos enfatiza o padrão inflamatório eosinofílico, devido à sua maior refratariedade e recorrência. Estando a inflamação neutrofílica insuficientemente estudada, a sua contribuição efetiva ainda não é clara.

A grande limitação no estudo da PN é a inexistência de metodologias e critérios de diagnóstico bem definidos, distinguindo os vários subtipos de doenças que podem estar associados. Só assim será possível comparar estudos e tentar esclarecer os fatores predisponentes e modificadores da doença.

A fenotipagem da RSCcPN é limitada, pelo que a descrição do endótipo permite esclarecer as distintas manifestações clínicas, variabilidade na resposta terapêutica, extensão cirúrgica e prognóstico. Cada vez mais os estudos centram-se na definição endotípica, que é a chave para elucidar as vias fisiopatológicas específicas, células e mediadores implicados na formação dos pólipos, bem como a associação com

comorbilidades. Até ao momento, não existe uma classificação precisa, mas estão a ser desenvolvidos e propostos vários modelos e tipologias de classificação.

Neste sentido, será vantajoso o reconhecimento de um painel de biomarcadores fidedigno para a PN, com o intuito de identificarmos integralmente o estado inflamatório do tipo 2 e que sirva para potenciar as estratégias terapêuticas. Na ausência de biomarcadores robustos, sensíveis e específicos, a abordagem a adotar deverá conjugar o fenótipo, a resposta à terapêutica e a contagem de eosinófilos e/ou de IgE sérica ou tecidual, para prever o endótipo subjacente.

À medida que o conhecimento da fisiopatologia evolui, os protocolos de tratamento devem ser reajustados. Através da endotipagem, é possível adaptar o tratamento consoante o padrão inflamatório dominante e desenvolver novas terapêuticas dirigidas a células e mediadores, com o objetivo de bloquear especificamente as cascatas inflamatórias e assim diminuir a infiltração de células inflamatórias. Atualmente, também permite selecionar os doentes para o uso de biológicos. Em teoria, espera-se que os produtos biológicos alcancem uma maior eficácia face aos tratamentos convencionais, especificamente naqueles com doença grave e não controlada. O Dupilumab e, mais recentemente, o Omalizumab são os únicos biológicos aprovados para a PN, mas prevê-se que no prazo de um ou dois anos tenhamos novos biológicos disponíveis para a prática clínica. Contudo, não deverá ser descurado o facto desta opção de tratamento ser extremamente dispendiosa.

A implementação de uma medicina de precisão é um grande avanço nesta patologia, de maneira a prestar um tratamento personalizado e alcançar um maior controlo a longo prazo garantindo uma menor recorrência e refratariedade da doença. No entanto, deverá salientar-se que ainda não existe um tratamento totalmente curativo.

Por fim, não deve ser esquecida a remodelação dos tecidos, que pode desempenhar um papel crucial na persistência e recorrência dos pólipos e onde a prevenção é de extrema importância.

Em conclusão, as evidências recolhidas com este artigo mostram que houve um considerável progresso nesta área, mas ainda há um longo caminho a percorrer até se obterem dados razoáveis quanto à etiologia, fisiopatologia e tratamento da PN. A este nível, destaca-se a importância de uma cooperação multidisciplinar, entre as ciências básicas e as especialidades clínicas.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Celso Pereira, por todo o trabalho imprescindível de orientação, pela disponibilidade incansável e prontidão na organização e desenvolvimento deste trabalho, bem como por toda a motivação e aprendizagem proporcionada.

À Doutora Graça Loureiro, pelo seu apoio e colaboração na orientação deste trabalho.

Aos meus pais, pelo incentivo e apoio incondicional demonstrado nos vários momentos da minha vida.

À minha família, especialmente à minha prima Joana Caldeira, por todos os conselhos.

Ao Pedro, pelo carinho, compreensão, conselhos e motivação.

À minha amiga Rebeca, pelo seu talento na elaboração das ilustrações.

Por último, às minhas amigas, por tornarem o meu percurso académico tão bonito e memorável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cingi C, Demirbas D, Ural A. Nasal polyposis: an overview of differential diagnosis and treatment. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2011;5(3):241-52.
2. Jankowski R, Rumeau C, Gallet P, Nguyen DT. Nasal polyposis (or chronic olfactory rhinitis). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018;135(3):191-6.
3. Melia L. Nasal polyposis. In: Watkinson J, Clarke R, editors. *Scott-Browns's Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery.* 1. 8th ed. CRC PRESS 2018. p. 1037-46.
4. Brescia G, Zanotti C, Parrino D, Barion U, Marioni G. Nasal polyposis pathophysiology: Endotype and phenotype open issues. *Am J Otolaryngol.* 2018;39(4):441-4.
5. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1431-40.
6. Shin JM, Byun JY, Baek BJ, Lee JY. Cellular proliferation and angiogenesis in nasal polyps of young adult and geriatric patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(6):541-6.
7. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):565-72.
8. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1-464.
9. Philpott C. Rhinosinusitis: definitions, classification and diagnosis. In: Watkinson J, Clarke R, editors. *Scott-Browns's Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery.* 1. 8th ed: CRC Press; 2018. p. 1025-35.
10. Stevens WW, Schleimer RP, Chandra RK, Peters AT. Biology of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1503, .e1-4.
11. Barros E. Polipose naso-sinusal. In: Paço J, Sousa MT, editors. *Patologia naso-sinusal.* 1st ed. Queluz: Círculo Médico; Bial; 2008. p. 93-106. [Visitado a 23 Outubro de 2020] Disponível em: <https://repositorio.hff.min-saude.pt/handle/10400.10/889>.
12. Bachert C, Zhang N, Cavaliere C, Weiping W, Gevaert E, Krysko O. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):725-39.

13. Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):740-50.
14. Bachert C, Akdis CA. Phenotypes and Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):621-8.
15. Bequignon E, Mangin D, Bécaud J, Pasquier J, Angely C, Bottier M, et al. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: role of IL-6 in airway epithelial cell dysfunction. *J Transl Med*. 2020;18(1):136.
16. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(2):328-46.
17. Xu X, Ong YK, Wang Y. Novel findings in immunopathophysiology of chronic rhinosinusitis and their role in a model of precision medicine. *Allergy*. 2020;75(4):769-80.
18. Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, von Buchwald C. Higher prevalence of nasal polyposis among textile workers: an endoscopic based and controlled study. *Rhinology*. 2018;56(2):99-105.
19. Workman AD, Kohanski MA, Cohen NA. Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(4):679-92.
20. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, therapy options, and more. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(16):1805-15.
21. Song WJ, Lee JH, Won HK, Bachert C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Older Adults: Clinical Presentation, Pathophysiology, and Comorbidity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(10):46.
22. Khan A, Vandeplass G, Huynh TMT, Joish VN, Mannent L, Tomassen P, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology*. 2019;57(1):32-42.
23. Ta NH. Will we ever cure nasal polyps? *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(1):35-9.
24. Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med*. 2019;381(1):55-63.
25. Leopold DA, Elkayam D, Messina JC, Kosik-Gonzalez C, Djupesland PG, Mahmoud RA. NAVIGATE II: Randomized, double-blind trial of the exhalation delivery

system with fluticasone for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):126-34.e5.

26. Azizzadeh Delshad A, Jalali Nadoushan M, Davati A, Rostami A. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Nasal Polyp and Chronic Rhinosinusitis. *Iran J Pathol.* 2016;11(3):231-7.

27. Zhang N, Van Crombruggen K, Gevaert E, Bachert C. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases. *Allergy.* 2016;71(3):295-307.

28. Wang W, Gao Y, Zhu Z, Zha Y, Wang X, Qi F, et al. Changes in the clinical and histological characteristics of Chinese chronic rhinosinusitis with nasal polyps over 11 years. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(2):149-57.

29. Marino MJ, Garcia JO, Zarka MA, Lal D. Inflammatory cell predominance and patterns in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis patients. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019;4(6):573-7.

30. Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(2):163-74.

31. Dinarte VRP, Santos A, Araújo LF, Reis M, Tamashiro E, Valera FCP, et al. Polymorphisms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps - a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83(6):705-11.

32. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):595-605.

33. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1061-70.e3.

34. Cameli P, Perruzza M, Salvini M, Fui A, Cekorja B, Refini RM, et al. Omalizumab treatment in Samter's triad: case series and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(18):8124-9.

35. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638-50.

36. Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Kajiwara K, Watai K, Kamide Y, et al. Omalizumab for Aspirin Hypersensitivity and Leukotriene Overproduction in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1488-98.
37. Sakalar EG, Muluk NB, Kar M, Cingi C. Aspirin-exacerbated respiratory disease and current treatment modalities. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(3):1291-300.
38. Grayson JW, Cavada M, Harvey RJ. Clinically relevant phenotypes in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;48(1):23.
39. Tyler MA, Luong AU. Current understanding of allergic fungal rhinosinusitis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018;4(3):179-85.
40. Veloso-Teles R, Cerejeira R, Rodrigues D, Roque-Farinha R, von Buchwald C. Food-Specific IgE and IgG Antibodies in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Case-Control Study. *Ear Nose Throat J*. 2019:145561319867668.
41. Le C, McCrary HC, Chang E. Cystic Fibrosis Sinusitis. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;79:29-37.
42. Nguyen TN, Do BH, Kitamura T, Ohkubo JI, Wakasugi T, Ohbuchi T, et al. Expression of Cl(-) channels/transporters in nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2263-70.
43. Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(1):34-8.
44. Nayan S, Alizadehfar R, Desrosiers M. Humoral Primary Immunodeficiencies in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(8):46.
45. Tran Khai Hoan N, Karmochkine M, Laccourreye O, Bonfils P. Nasal polyposis and immunoglobulin-G subclass deficiency. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014;131(3):171-5.
46. Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(10):1029-33.
47. Çeçen A, Kemal O, Atmaca S, Kavaz E. Isolated sphenchoanal polyp: report of three cases. *Hippokratia*. 212017. p. 150-3.
48. Abbas EE, Li C, Xie A, Lu S, Tang L, Liu Y, et al. Distinct Clinical Pathology and Microbiota in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Endotypes. *Laryngoscope*. 2020.
49. Gendre A, Rives P, Michel G, Boutoille D, Espitalier F, Malard O. Intraoperative bacterial analysis in nasal polyposis: Clinical and functional impact. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019;136(3):155-60.

50. Vickery TW, Ramakrishnan VR, Suh JD. The Role of Staphylococcus aureus in Patients with Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(4):21.
51. Stern S, Hadar T, Nachalon Y, Ben-Zvi H, Soudry E, Yaniv E. Bacteriology of the Middle Meatus in Chronic Rhinosinusitis with and without Polyposis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2016;78(4):223-31.
52. Chalermwatanachai T, Vilchez-Vargas R, Holtappels G, Lacoere T, Jáuregui R, Kerckhof FM, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota. *Sci Rep.* 2018;8(1):7926.
53. Kim JH, Kim SH, Lim JY, Kim D, Jeong IS, Lee DK, et al. Association between the sinus microbiota with eosinophilic inflammation and prognosis in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Exp Mol Med.* 2020;52(6):978-87.
54. Siupsinskiene N, Katutiene I, Jonikiene V, Janciauskas D, Vaitkus S. Intranasal Helicobacter pylori infection in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis. *J Laryngol Otol.* 2018;132(9):816-21.
55. Dunn NM, Katial RK. Chronic Rhinosinusitis and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(3):503-14.
56. Koçoğlu ME, Mengeloğlu FZ, Apuhan T, Özsoy Ş, Yilmaz B. The role of human papilloma virus and herpes viruses in the etiology of nasal polyposis. *Turk J Med Sci.* 2016;46(2):310-4.
57. Ioannidis D, Lachanas VA, Florou Z, Bizakis JG, Petinaki E, Skoulakis CE. Herpes viruses and human papilloma virus in nasal polyposis and controls. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(6):658-62.
58. Pothoven KL, Norton JE, Hulse KE, Suh LA, Carter RG, Rocci E, et al. Oncostatin M promotes mucosal epithelial barrier dysfunction, and its expression is increased in patients with eosinophilic mucosal disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):737-46.e4.
59. Zhang Q, Wang CS, Han DM, Sy C, Huang Q, Sun Y, et al. Differential expression of Toll-like receptor pathway genes in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(2):165-73.
60. Peterson S, Poposki JA, Nagarkar DR, Chustz RT, Peters AT, Suh LA, et al. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):119-27.e1-9.

61. Liu MZ, Chen SM, Xu Y, Kong YG, Deng YQ, Li F, et al. Increased Expressions and Roles of CC Chemokine Ligand 21 and CC Chemokine Ligand 25 in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(3):159-69.
62. Li KL, Lee AY, Abuzeid WM. Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(3).
63. Kouzaki H, Matsumoto K, Kikuoka H, Kato T, Tojima I, Shimizu S, et al. Endogenous Protease Inhibitors in Airway Epithelial Cells Contribute to Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):737-47.
64. Franzese CB. The Role of Biologics in the Treatment of Nasal Polyps. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(2):295-302.
65. Boita M, Garzaro M, Raimondo L, Riva G, Mazibrada J, Pecorari G, et al. Eosinophilic inflammation of chronic rhinosinusitis with nasal polyps is related to OX40 ligand expression. *Innate Immun*. 2015;21(2):167-74.
66. Teranishi Y, Jin D, Takano S, Sunami K, Takai S. Decrease in number of mast cells in resected nasal polyps as an indicator for postoperative recurrence of chronic rhinosinusitis. *Immun Inflamm Dis*. 2019;7(3):191-200.
67. San Nicoló M, Habermann N, Havel M. AERD Associated Nasal Polyposis: Efficacy of Postoperative Antileukotriene Therapy in Comparison with Aspirin Desensitization. A Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(10):790-8.
68. Dennis SK, Lam K, Luong A. A Review of Classification Schemes for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Endotypes. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2016;1(5):130-4.
69. Yao Y, Xie S, Yang C, Zhang J, Wu X, Sun H. Biomarkers in the evaluation and management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(10):3559-66.
70. Takabayashi T, Tanaka Y, Susuki D, Yoshida K, Tomita K, Sakashita M, et al. Increased expression of L-plastin in nasal polyp of patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease. *Allergy*. 2019;74(7):1307-16.
71. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(1):49-57.

72. Imoto Y, Kato A, Takabayashi T, Stevens W, Norton JE, Suh LA, et al. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1566-74.e6.
73. Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Kato Y, Tokunaga T, Yoshida K, et al. Nattokinase, profibrinolytic enzyme, effectively shrinks the nasal polyp tissue and decreases viscosity of mucus. *Allergol Int*. 2017;66(4):594-602.
74. Radajewski K, Wierzchowska M, Grzanka D, Antosik P, Zdrenka M, Burduk P. Tissue remodelling in chronic rhinosinusitis - review of literature. *Otolaryngol Pol*. 2019;73(5):1-4.
75. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6 Suppl 1:S22-209.
76. Karatzanis AD, Samara KD, Antoniou KM, Lymbouridou R, Chatzakis N, Spandidos DA, et al. Investigation of angiogenetic pathways in nasal polyposis. *Mol Med Rep*. 2012;5(5):1158-62.
77. Shahangian A, Schlosser RJ. Role of Vitamin D in Pathogenesis of Chronic Sinusitis with Nasal Polyposis. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;79:86-90.
78. Chandrakar AK, Alexander A, R M, Rajendiran K, Ramasamy K. 25-Hydroxyl Vitamin D Deficiency in Nasal Polyposis. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2020;24(3):e308-e12.
79. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takeno S, Ikeda H, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy*. 2015;70(8):995-1003.
80. Halderman AA, Lane AP. Immunomodulators in the Treatment of Nasal Polyposis. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;79:103-13.
81. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017;127(3):550-5.
82. Alsharif S, Jonstam K, van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Bachert C. Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype-Based Retrospective Study. *Laryngoscope*. 2019;129(6):1286-92.
83. Levy JM, Smith TL. Is aspirin desensitization indicated for the treatment recalcitrant chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease? *Laryngoscope*. 2017;127(4):776-7.

84. DeGregorio GA, Singer J, Cahill KN, Laidlaw T. A 1-Day, 90-Minute Aspirin Challenge and Desensitization Protocol in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1174-80.
85. European Medicines Agency. Xolair[®] (Omalizumab) - An overview of Xolair and why it is authorised in the EU; 2020 [Visitado a 5 de dezembro de 2020] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xolair-epar-medicine-overview_en.pdf.
86. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Xolair[®] (Omalizumab): Highlights of Prescribing Information; 2020 [Visitado a 5 de dezembro de 2020] Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/103976s5235lbl.pdf.
87. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1024-31.e14.
88. Bagnasco D, Brussino L, Bonavia M, Calzolari E, Caminati M, Caruso C, et al. Efficacy of Benralizumab in severe asthma in real life and focus on nasal polyposis. *Respir Med.* 2020;171:106080.